UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Thèse N° 641

Année 1972

LE DOSAGE DU COMPLÉMENT

Son intérêt dans les néphropathies et dans la surveillance des transplantes rénaux

Thèse pour le Doctorat d'Université
mention Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 14 Juin 1972

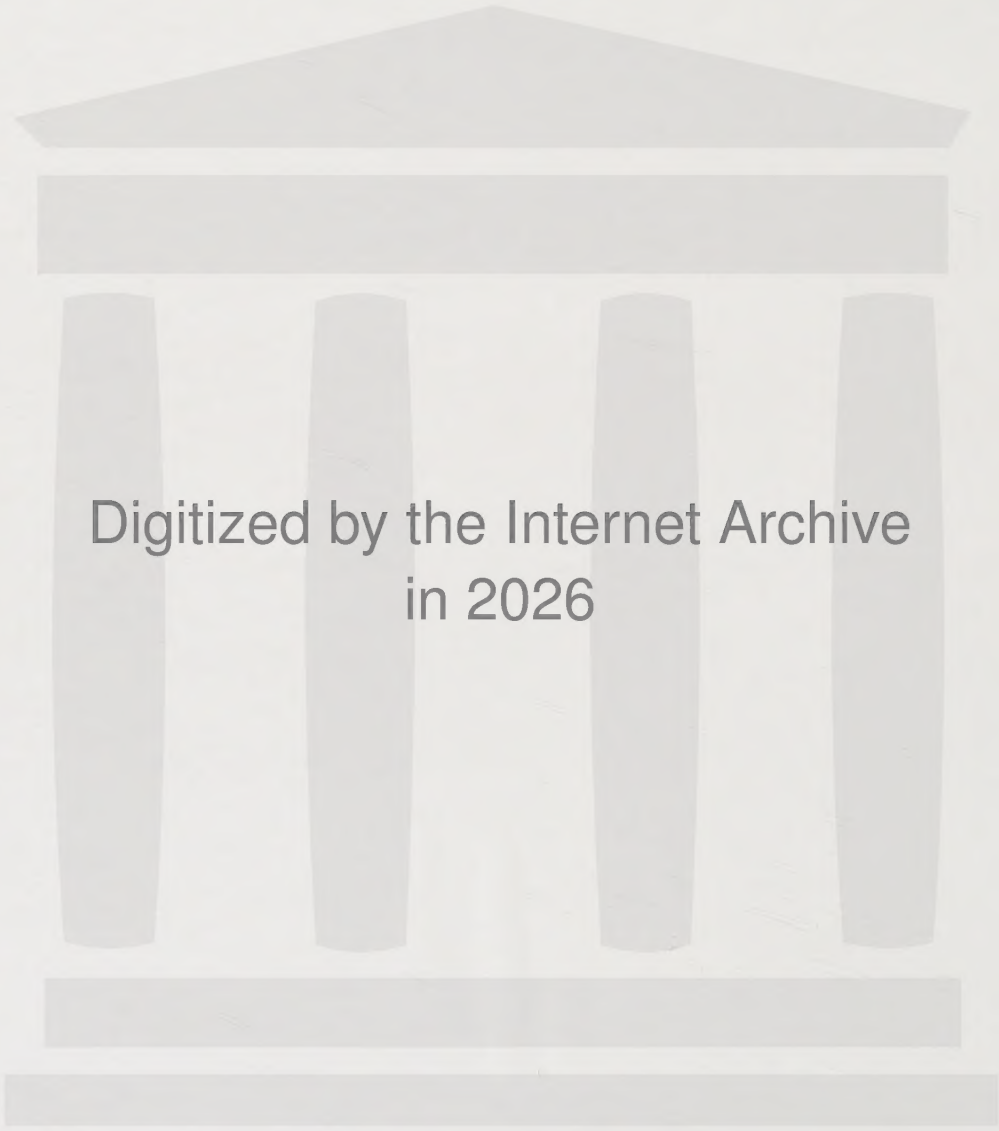
par François PINAULT

né le 25 Septembre 1944 à MAZERAY (Ch.-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. MASQUELIER, *Professeur* . . . . . Président

M. V. DARGELOS *Agrégé* . . . . . }
M. M. APARICIO *Agrégé* . . . . . } Juges
M. J. LATRILLE *Agrégé* . . . . . }


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547315_0020

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Thèse N° 641

Année 1972

LE DOSAGE DU COMPLÉMENT

Son intérêt dans les néphropathies et dans la surveillance des transplantes rénaux

Thèse pour le Doctorat d'Université
mention Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 14 Juin 1972

par François PINAULT

né le 25 Septembre 1944 à MAZERAY (Ch.-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. MASQUELIER, *Professeur* . . . . . Président

M. V. DARGELOS *Agrégé* . . . . . } Juges

M. M. APARICIO *Agrégé* . . . . . }

M. J. LATRILLE *Agrégé* . . . . . }

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Nicole, ma femme, et Sandrine, ma fille avec
tout mon amour

A mes parents,

en reconnaissance de tout ce qu'ils
ont fait pour moi,
avec toute mon affection

A mon frère, ma belle soeur et leurs enfants
avec toute mon affection

A ma belle famille
qui m'a toujours témoigné son affection
et sa confiance

A Toute ma famille

A tous mes amis

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur J. MASQUELIER
Directeur de l'U. E. R. des sciences pharmaceutiques

Vous avez toujours su nous conseiller et nous aider avec beaucoup de sympathie depuis que nous sommes entrés dans votre laboratoire et nous vous sommes aujourd'hui particulièrement reconnaissant d'avoir bien voulu présider notre jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé V. DARGELOS

Vous nous avez accueilli dans votre laboratoire et avez toujours su nous conseiller et nous soutenir avec beaucoup de sympathie. Nous vous remercions bien corcialement et nous vous assurons de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. APARICIO

Vous nous avez toujours accueilli dans votre service avec beaucoup de gentillesse et vous nous avez constamment fait profiter de votre immense savoir.

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi nos juges ; nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements.

A Monsieur Le Professeur Agrégé J. LATRILLE

Vous nous avez confié notre sujet de thèse et vous avez toujours su nous guider et nous conseiller tout au long de ce travail avec une bienveillance intarissable. Nous ne saurions trouver les mots pour vous exprimer notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BAUTE

Nous vous sommes très reconnaissant pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté de siéger au comité de lecture.

A Monsieur le Professeur CL. MARTIN-DUPONT

Nous vous sommes très reconnaissant de nous avoir permis de suivre les malades de votre service et de vous être intéressé à notre travail.

Nous tenons, aujourd'hui, à vous exprimer nos plus sincères remerciements.

Il nous est particulièrement agréable de témoigner notre reconnaissance à ceux qui ont participé à notre travail ou l'ont facilité.

Monsieur le Professeur DULONG de ROSNAY, qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a témoigné beaucoup de sympathie.

Monsieur le Docteur VERDAGUER qui a toujours su nous faire profiter, d'une manière sympathique, de son immense savoir.

Monsieur Bernard LEMOIGNE qui a participé d'une manière efficace et sure à l'élaboration de notre travail.

Mademoiselle NOUVELLE et Madame DACOSTA qui ont facilité notre travail avec beaucoup de sympathie.

Mesdames les secrétaires du service de Néphrologie de l'Hopital Pellegrin, pour leur gentillesse constante.

Tout le personnel du laboratoire de microbiologie pharmaceutique.

Tout le personnel du laboratoire de Matière Médicale.

Tout le personnel du laboratoire de Bactériologie de l'Hopital militaire Robert PICQUE.

DOSAGE DU COMPLEMENT

SON INTERETDANS LES NEPHROPATHIES ET DANS LA SURVEILLANCE DES TRANSPLANTES RENAUX

INTRODUCTION

Le complément, témoin indirect mais fidèle de la plupart des réactions antigène-anticorps, bien que n'ayant pas encore livré tous les secrets de son étonnante complexité, est utilisé sans cesse dans la pratique des réactions sérologiques in vitro.

A ces méthodes de fixation globale du complément sont venues s'ajouter récemment des études intéressant plus directement la biologie clinique.

Le dosage du complément et de ses différentes fractions dans le sérum et dans l'urine paraît présenter un intérêt manifeste dans bon nombre de syndromes dont la nature immunologique théoriquement admise est parfois difficile à caractériser expérimentalement et surtout en pratique courante.

La simplification des techniques apportée par des auteurs comme HARTMANN et coll. (22) et surtout la possibilité de les automatiser qui ressort des ingénieuses méthodes mises au point par VARGUES (61) permettent de penser qu'à l'avenir le dosage du complément et de ses différents constituants pourra devenir un examen de routine.

Le but de notre travail a consisté à étudier tout d'abord diverses méthodes de dosage du complément total et de sa fraction C'3 en les comparant entre elles.

Nous avons cherché à obtenir des valeurs normales de la complémentémie et de C'3 sérique chez un certain nombre de sujets indemmesde toute affection apparente et chez des individus présentant des états pathologiques variés.

Nous avons ensuite dosé le complément total et la fraction C'3 chez un certain nombre de malades du service de Néphrologie du Professeur Martin - Dupont à l'Hopital Pellegrin afin d'essayer de retrouver les variations du complément du sang et de l'urine constatées par d'autres auteurs dans certaines néphropathies.

Notre étude a porté enfin et c'est là surtout l'originalité de notre travail, sur le dosage du complément et l'étude de ses variations dans la surveillance d'un certain nombre de malades ayant subi des transplantations rénales.

Nous pensons que dans ce domaine nouveau où les problèmes immunologiques sont très nombreux, difficiles à aborder et à analyser en pratique, le dosage du complément et de ses fractions dans le sérum, la caractérisation d'une complémenturie, pourraient trouver leur place dans un bilan de surveillance qui se doit d'être le plus complet possible.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LE COMPLEMENT

INTRODUCTION

En 1909, MUIR, définissait le complément comme "la substance labile du sérum normal qui est captée par la combinaison de l'antigène avec son anticorps correspondant". Le complément désigné par le symbole C' est un complexe humoral non spécifique indépendant de toute immunisation qui peut se fixer sur de nombreux systèmes antigène - anticorps. Cette dénomination de "Complément" vient du fait qu'il est "complémentaire" de certaines réactions Antigène - Anticorps et provoque la lyse dans un système soit hémolytique, soit bactériologique. On peut ainsi le détecter dans les réactions ci-dessus, mais également dans les réactions d'opsonification et d'immunoadhérence où il se trouve nécessairement.

On attribue également au complément un rôle important dans la défense anti-infectieuse (surtout Gram -). En effet l'activité de la properdine, globuline naturelle du sérum, découverte par PILLEMER (48) n'est possible qu'en présence de Complément et de Magnésium.

On peut donc définir le complément comme l'ensemble des substances présentes normalement dans le sérum et qui réagissent selon une séquence définie avec les complexes Antigènes-Anticorps pour produire une atteinte cellulaire directe. (Cette atteinte est réalisée dans la réaction d'hémolyse de façon très visible).

1 - NATURE ET STRUCTURE

FERRATA (1907) (17) a montré que le complément n'était pas une substance unique en dialysant un sérum contre de l'eau distillée ou tampon de faible force ionique ph = 5, 5. En effet, il a isolé deux fractions du complément : le chaînon moyen (Mid-pièce) insoluble dans l'eau et de nature euglobulinique. - L'autre fraction ou chaînon terminal (End-pièce) qui restait en solution et qui était de nature pseudo globulinique. Ces fractions isolées ne conservent pas l'action du sérum total. Par contre, réunies, elles redonnent l'activité initiale. La lyse des globules sensibilisés (par hémolysine anti-globules) ne se présente que si c'est le composant euglobulinique (précipité) que l'on fait agir en premier (d'où son appellation de chaînon moyen). Cette fraction s'unit aux globules rouges sensibilisés sans entrainer d'hémolyse.

Actuellement l'on sait que chaque fraction est constituée d'au moins deux composants. Le complément total étant désigné par le symbole C', les quatre fractions qui le constituent sont alors désignées par C'1, C'2, C'3, C'4. En réalité nous verrons plus loin dans la cinétique de la réaction d'hémolyse que le complément se scinde en plusieurs fractions participant successivement à la réaction d'hémolyse. MULLER EBERHARD (42) a isolé cinq fractions de C'3 dans le complément humain qu'il désigne par ordre de fixation par C'3, C'5, C'6, C'7, C'8. De même dans le sérum de cobaye : C'3c, C'3b, C'3e, C'3f, C'3 a, C'3 d.

L'existence des quatre composants principaux du complément a pu être mise en évidence de la façon suivante.

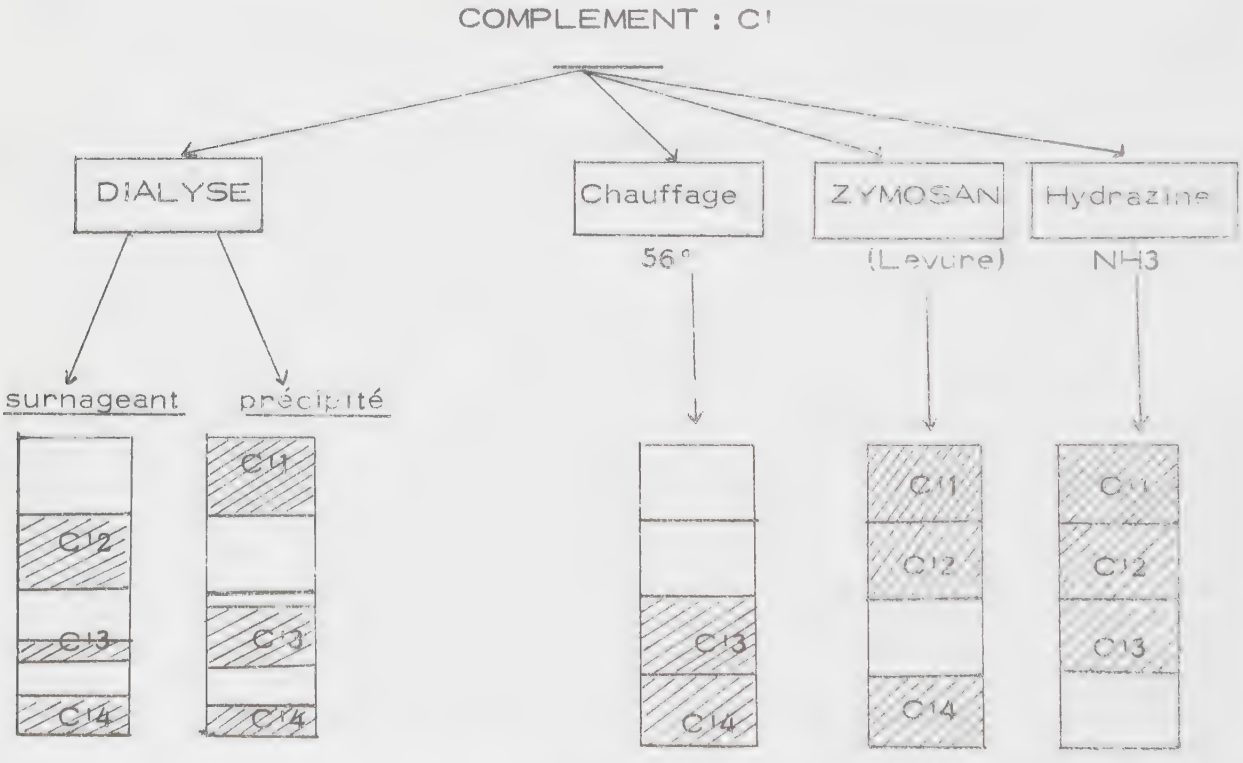
Dans la dialyse du sérum contre le tampon à pH 5, 5, la fraction précipitée contient les composants C'1 et la majeure partie de C'3.

La fraction restant en solution contient alors C'2 et C'4.

1 - En traitant du sérum avec du zymosan (polyoside insoluble extrait de la levure) il perd son activité complémentaire. Cette action est régénérée par addition d'un sérum inactivé par la chaleur. Cette fraction thermostable, insoluble dans l'eau et inactivée par le zymosan est désignée par le symbole C'3.

2 - Au contact d'ammoniaque, d'hydrazine et de certaines amines primaires, un autre facteur thermostable, soluble dans l'eau (associé à C'2) est détruit : c'est la fraction C'4.

3 - Par chauffage à 56° pendant 30', C'1 et C'2 sont détruits. C'3 et C'4 conservent encore leur activité.



Fractions résiduelles du complément résultant du traitement par les différents réactifs.

2 - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES des COMPOSANTS

C'1 :

Isolé par fractionnement des euglobulines par le sulfate d'ammonium présente une mobilité électrophorétique de $2,9 : 10^{-5}$ en tampon véronal et à l'ultracentrifugation une constante de sédimentation de 6, 9S. PILLEMER et coll. (47).

ECKER (16), considère C'1 comme une gluco-protéine contenant 4, 26 % de polysaccharides et 23, 4 % d'hydroxoaminoacides.

C'2 :
Isolé en précipitant le sérum humain par une solution de sulfate d'ammonium est une globuline contenant 2 % de glucides.

C'3 :
Précipite en même temps que C'1 ; à partir de ce précipité, on peut obtenir, après remise en solution et traitement par l'alcool éthylique, 70 % de C'3. Cette composante, isolée dans le sérum par MULLER-EBERHART (42) est présente sous deux formes : la beta 1-C globuline qui se trouve dans le sérum frais, la beta 1A dans les sérums stockés pendant plusieurs jours. Leurs activités antigéniques sont identiques. Plusieurs auteurs ont essayé de démontrer que la détermination de la troisième composante ou béta 1-C globuline est parallèle au dosage du complément total.

C'4 :
Se trouve associé à C'2 chez le cobaye dans les réactions de précipitation.

On a décrit plus récemment d'autres fractions du complément encore mal individualisées ce qui amène actuellement à une dizaine de fractions connues.

3 - ROLE DU COMPLEMENT EN IMMUNOLOGIE

A - La fixation du complément

Le complément a la propriété de se fixer sur de nombreux complexes antigènes-anticorps. HEIDELBERGER (24) a montré qu'il y avait fixation d'une molécule de complément pour quatre molécules d'anticorps. Cette fixation quantitative peut être prouvée par pesée du précipité avant et après action du complément ou par immunofluorescence avec des anticorps anti-complément marqués par fluorescence, ou bien par dosage de l'azote contenu dans les immuns-précipités.

CONSEQUENCES

- La réaction d'hémolyse

Elle se développe selon le schéma suivant :

1) $S + A \longrightarrow S\,A$

2) $S\,A + C'1\ (C'1\ Q, R, S) \xrightarrow{Ca^{++}} S\,A\,C'1\,A$

3) $S\,A\,C'1\,A + C'4 \longrightarrow S\,A\,C'1\,A\,4$

4) $S\,A\,C'1\,A\,4 + C'2 \underset{C'2\,A}{\overset{Mg^{++}}{\rightleftharpoons}} S\,A\,C'1\,A\,4\,2\,A$

5) $S\,A\,C'1\,A\,4\,2\,A + \begin{matrix} C'3 \\ C'5 \\ C'6 \end{matrix} \longrightarrow$ S = Site antigénique ayant subi la modification entrainant l'hémolyse

Stromas — Hémoglobine

La première étape de la réaction consiste en la fixation de l'anticorps A avec certains sites antigéniques S situés à la surface des érythrocytes. Ces sites fixent à leur surface les composants de C'1 (C'1 Q, C'1 R, C'1 S). C'1 Q permet la fixation du complément au complexe Antigène-Anticorps. C'1 S agit comme une proestérase : il est indispensable à la fixation de C'4 et C'2. En présence de Ca^{++} ces trois composants, unis à une molécule (macro) sont activés en enzyme nommée C'1 estérase (C'1 A).

C'1 A liée au complexe antigène-anticorps, va permettre la fixation de C'4 et C'2. La fixation de C'2 se fait en deux étapes :

- elle est tout d'abord absorbée, en présence de Magnésium, par SAC'1A4 puis activée par la C'1 estérase déjà fixée : cette dernière réaction est facilement réversible. Le complexe SAC'1A, 4 2A étant très instable. Ce complexe ainsi obtenu va pouvoir maintenant fixer C'3 et cette dernière réaction est lente et dépend de la concentration de C'3. On aboutit finalement à la lyse des globules rouges : c'est-à-dire libération de l'hémoglobine des stromas des hématies. HUMPHREY (cité par 26) a montré d'ailleurs l'existence de trous de 80 à 100 A sur les érythrocytes de mouton représentant certainement l'endroit où le complément a été activé pour provoquer l'hémolyse.

Il a été démontré qu'il existe dans le sérum normal un inhibiteur de la C'1 estérase, mais la réaction de C'2 et C'4 avec le complexe SAC'1A, est plus rapide que l'action de l'inhibiteur sur l'enzyme correspondante (LEPOW) (35). HUMAIR (26) explique l'importante augmentation de la C'1 estérase sérique par l'absence de cet inhibiteur dans l'oedème angioneurotique.

AUDRAN (1) a calculé que moins de 50 molécules d'anticorps et 25 000 à 50 000 molécules de complément étaient nécessaires à la lyse d'une hématie.

Le complément intervient également dans d'autres phénomènes immunologiques = la bactériolyse, la phagocytose, l'immunoadhérence, la conglutination.

- La Bactériolyse

L'action bactériolytique du complément s'exerce sur les bactéries Gram - en présence des Anticorps correspondants spécifiques. L'action du complément semble être analogue à celle qu'il exerce sur la paroi des hématies de mouton lors de la réaction d'hémolyse

- La Phagocytose

Le complément semble jouer un rôle dansle chimiotactisme attirant les phagocytes sur les substances étrangères déjà engagées dans les systèmes Antigènes-Anticorps activés et peut être dans la captation de ces particules et leur digestion.

- L'Immunoadhérence

Les complexes antigènes-anticorps-complément ont la propriété de se fixer sur les hématies. Ce phénomène, ou immunoadhérence, peut-

être mis en évidence au moyen d'antigènes visibles tels des bactéries, des protozoaires, des cellules tissulaires etc... mais également sur des antigènes solubles mais marqués.

La réaction d'immunoadhérence paraît nécessiter la présence des fractions C'1, C'2, C'4, et C'3 mais pas des autres fractions du complexe C'3. L'intérêt de cette réaction vient du fait que "L'adhérence préalable aux hématies paraît favoriser la phagocytose", (MERKLEN - BERTHAUX) (40).

- La conglutination

La conglutination découverte par BORDET (7) se traduit par une agglutination des hématies. Ce phénomène est dû à une substance appelée conglutinine qui est absorbée par un complexe antigène-anticorps sur lequel s'est fixé préalablement le complément. Dans cette réaction il semble que C'3 n'intervienne pas. C'1 d'abord et C'2 et C'4 ensuite semblent intervenir dans la réaction ⟶ d'où une similitude avec la réaction d'hémolyse. Pour RICE (50) la conglutinine serait un élément supplémentaire du complément. Pour COMBS la conglutinine serait un anticorps anticomplément.

Il arrive que cette réaction soit masquée par l'hémolyse ou la bactériolyse. On peut alors pour la mettre en évidence utiliser comme complément du complément de sérum de cheval qui pour être hémolytique doit se trouver en concentration importante.

B - Action des agents physiques

a - Le Temps

L'activité complémentaire diminue progressivement en fonction de la durée de conservation. Les travaux d'AZOULAY (3) ont montré cependant quelques variations dans la diminution de l'activité du complément de sérums humains. Alors que l'activité complémentaire d'un sérum normal tend à disparaître complètement au bout de 10 à 15 jours à la température de 8°, certains sérums perdent toute activité après deux à trois jours à cette même température. Il semble qu'un pouvoir anticomplémentaire du sérum soit la cause de cette disparition.

Il est également évident que le complément humain se conserve moins bien que le complément de cobaye, suite à cette activité anticomplémentaire vue ci-dessus.

b - La Température

Nous avons vu plus haut que les fractions C'1 et C'2 du complément étaient détruites par un chauffage à 56° pendant 20 à 30'.

Par contre, on peut conserver facilement le complément à - 20 ° et l'activité se maintient alors plusieurs semaines. Il est également intéressant de noter que la lyophylisation permet la conservation prolongée du complément. Celui-ci reste intact si à aucun moment de la lyophylisation la température ne s'élève.

C - Action des Agents chimiques

a - Les protecteurs

Ils sont moins nombreux que les inhibiteurs. En effet, certains ions tels K^+, Li^+, Ba^{++} et surtout Ca^{++} protègent le complément et favorisent son action. Nous avons vu que la présence de Ca^{++} est indispensable à la réaction d'hémolyse, de même que Mg^{++}. Nous verrons d'ailleurs plus loin que le dosage du complément basé sur la réaction d'hémolyse se fait en milieu tamponné par la solution de Mayer contenant une quantité appréciable d'ions Ca^{++} ET Mg^{++} PH : 7,3).

Le glycérol protège également le complément et en particulier C'4 de l'inactivation de la chaleur.

b - Les inactivants

Les agents inactivants sont plus nombreux = Zn^{++}, Cu^{++} sont très destructeurs.

Les ions négatifs empêchent l'hémolyse en inactivant C'1 et C'2.

Certains alcaloïdes (atropine, papaverine) ont une action analogue portant sur C'1.

In vitro, les enzymes protéolytiques inactivent le complément d'où un abaissement du taux de complément dans certains cas pathologiques.

De même certains anticoagulants, tels l'héparine, exercent leur action sur des intermédiaires obligatoires pour leur fixation sur les globules rouges sensibilisés. (SOULIER) (56).

Le zymosan inactive C'3. Cette action du zymosan est utilisée dans le dosage des fractions séparées du complément.

Il faut noter que dans certaines conditions de pH, de force ionique et de température, le complément perd son pouvoir hémolytique. Ainsi, lorsque nous voulons faire un dosage du complément dans l'urine il est important que l'émission d'urine se fasse à un pH neutre ou alcalin. Cette nécessité vient du fait que C'2 est très labile à un pH $\leq$ 6,5 et par suite risque d'être détruit in vivo $\longrightarrow$ d'où alcalinisation in vivo de l'urine par le bicarbonate de Sodium (2,5 %).

CHAPITRE SECOND

NATURE IMMUNOLOGIQUE DES GLOMERULOPATHIES

L'Etude des lésions et du mécanisme des glomérulopathies dans lesquelles un processus immunitaire intervient se fonde d'une part sur l'expérimentation, d'autre part sur l'immunohistochimie.

L'expérimentation peut permettre d'expliquer certaines glomérulopathies humaines grâce aux modèles de maladies glomérulaires qu'elle fournit.

L'immunohistochimie ou immunofluorescence est une méthode basée sur l'utilisation de réactifs immunologiques marqués soit par un colorant fluorescent (fluoresceine) soit par une enzyme révélée par son substrat spécifique. Ces réactifs ou immun-sérums sont dirigés contre des anticorps qui peuvent appartenir, chez l'homme, aux trois classes d'immunoglobulinesIgG, IgM et IgA, contre le complément (plus précisement la fraction C'3), contre l'antigène, contre le fibrinogène et contre l'albumine.

1 - LES GLOMERULOPATHIES EXPERIMENTALES IMMUNES

Il est possible d'obtenir chez l'animal des lésions glomérulaires par différents procédés immunologiques.

A) - Nephropathies glomérulaires par anticorps antimembrane basale

- Soit injection à un animal d'anticorps anti-membrane basale fabriqués par un animal d'une autre espèce (néphrite hétéro-immune de MASUGI (37).
- Soit fabrication des anticorps anti-membrane basale par l'animal lui même immunisé par des antigènes de membrane basale (glomérulonéphrite type STEBLAY (58)

a) Néphrite expérimentale de Masugi

Elle est obtenue par injection à l'animal de sérum anti-rein préparé sur un animal d'une autre espèce au moyen d'antigènes soit glomérulaires soit extra-rénaux.

Les hétéro anticorps injectés à l'animal provoquent chez ce dernier une glomérulonéphrite évoluant en deux phases :

- Une première phase dite "hétérologue" pendant laquelle les hétéro-anticorps et le complément se fixent de façon linéaire le long des membranes basales des capillaires glomérulaires.

- Une deuxième phase dite "autologue" correspondant à l'immunisation de l'animal contre les hétéro-anticorps par formation d'auto-anticorps. Ces auto-anticorps viennent se fixer sur les hétéro-anticorps. En immunofluorescence, on observe la présence d'IgG de l'animal atteint et de celui qui a servi à la préparation du sérum anti-rein et de béta - IC globuline sous forme de dépots linéaires et réguliers le long des parois capillaires. Il existe à ce stade une importante prolifération

cellulaire endo et extra capillaire. Le caractère péjoratif de cette glomérulonéphrite aigüe est fonction de la dose injectée (MASUGI) (37), HEYMANN (25), KAY (28).

b - Les glomérulonéphrites type Steblay

En immunisant un animal avec des antigènes de membrane basale on réalise une glomérulonéphrite endo et extra capillaire et ceci un mois après l'injection, temps nécessaire à l'élaboration d'anticorps. BARIETY (5), DRUET (5) et coll. ont montré que les anticorps formés étaient des anticorps anti-membrane et qu'ils étaient bien responsables de la maladie.

B) - Nephropathies glomérulaires par injection d'hétéroprotéine

Elles sont dues à des complexes immuns circulants qui viennent se déposer dans la paroi des capillaires glomérulaires (DIXON) (15). Elles sont obtenues par injection de protéines sériques étrangères à l'animal. Suivant que l'on injecte une dose unique et massive ou bien plusieurs petites doses d'hétéroprotéine, on réalise une glomérulopathie aigue ou chronique.

a - Maladies sériques aigües

La glomérulonéphrite aigüe obtenue après injection d'une dose unique et massive de l'hétéroprotéine apparait après une dizaine de jours ; cet intervalle libre correspond à la formation des anticorps et des complexes immuns circulants (Dixon). La maladie sérique aigüe, apparue lors de la formation des complexes solubles antigène-anticorps disparait quand tout l'antigène est éliminé et quand seuls des anticorps libres sont trouvés dans le sang circulant.

Cette maladie sérique aigüe s'exprime par une protéinurie avec hématurie, une insuffisance rénale aigüe, une hypertension artérielle, une chute transitoire et précoce du complément sérique.

En immunofluorescence, les immuns sérums dirigés contre chacun des éléments du complexe se fixent sous forme de grains le long des parois des capillaires glomérulaires. Cette localisation préférentielle des complexes solubles dans les parois des capillaires glomérulaires est mal élucidée, mais il semble que des facteursmécaniques, modification de la filtration glomérulaire, modification de la perméabilité capillaire, libération de substances inflammatoires, jouent un rôle important.

b - Maladies sériques chroniques

Une glomérulonéphrite chronique peut être obtenue par injections prolongées de petites doses d'hétéroprotéine DIXON (15). Il est nécessaire d'ajuster chaque semaine les doses de la protéine à la quantité d'anticorps présents dans le sérum de façon à être dans la zône d'équivalence, avec formation de complexes antigène- anticorps circulants, fixant le complément. Si la quantité d'anticorps formés est insuffisante ou trop importante ou si les complexes sont précipitants, il n'y a pas de maladie sérique chronique.

La maladie se manifeste par une protéinurie et parfois un syndrome néphrotique. L'immunofluorescence met en évidence les divers éléments des complexes immuns dans la paroi des capillaires glomérulaires. On

décèle ainsi l'antigène injecté, les IgG de l'hôte et le complément sous forme de "dépôt" en forme de "mottes" le long de toutes les parois des capillaires. Suivant que l'immunisation est poursuivie ou non, l'évolution de la maladie se fait vers la mort ou vers la guérison.

Si pour ces deux sortes de maladies le mécanisme est le même, la différence entre ces deux affections vient du fait que dans un cas, l'immunisation est le fait d'une seule injection d'antigène alors que dans l'autre, l'immunisation répétée peut provoquer la formation durable de complexes immuns circulants dans un certain état de solubilité.

c - Autres maladies expérimentales dues à des complexes immuns

L'agent responsable de l'immunisation n'est plus une protéine sérique mais une protéine tissulaire, une hormone ou un virus.

- Néphrite "auto-immune" de HEYMANN (25) obtenue par injection d'un broyat de rein homologue. L'antigène responsable est ici une lipoprotéine tubulaire de la bordure en brosse des tubes contournés proximaux.

- Avec de la thyroglobuline, Weigle a réalisé une maladie semblable (63).

- Des maladies virales spontanées ou provoquées peuvent donner une glomérulonéphrite due à des complexes immuns circulants.

II - LES GLOMERULOPATHIES HUMAINES

A) - Etude immunohistochimique de biopsies rénales apportant des arguments en faveur d'un mécanisme immunologique

a - Néphropathies par anticorps anti-membrane basale

Des anticorps anti-membrane basale sont rarement responsables de glomérulonéphrites. Seule peut être la glomérulonephrite du syndrome de Goodpasture entre dans ce cadre mais elle est exceptionnelle. Les dépôts linéaires et réguliers des sérums anti IgG et anti- béta - IC globuline observés dans les néphrites de Masugi et Steblay se retrouvent dans ce cas là (BARIETY) (5).

b - Néphropathies dues à des complexes

La possibilité d'un tel mécanisme est évoquée par des similitudes immunomorphologiques mais elle reste souvent à l'état d'hypothèse car l'antigène responsable est la plupart du temps inconnu.

- Glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires aigües

La glomérulonéphrite aigüe post streptococcique ressemble beaucoup à la maladie sérique aigüe. Le délai entre l'immunisation possible, le tableau clinique, la baisse transitoire du complément et les lésions, sont les mêmes. L'immunofluorescence met en évidence une fixation dispersée et granuleuse de béta-IC globuline et d'IgG à la face externe de la membrane basale. Au delà de la troisième et de la quatrième semaine, dans les formes à évolution favorable, malgré la persistance d'une prolifération endocapillaire, il n'y a pas de fixation d'immunoglobulines BERGER (5).

- Glomérulopathies extra membraneuses

Elles se rapprochent de la maladie sérique chronique. Le tableau clinique est sensiblement le même avec des lésions glomérulaires caractérisées par l'absence de prolifération cellulaire et surtout par la présence de dépôts régulièrement répartis sur le versant externe de la membrane basale. A l'immunofluorescence, les anti-IgG et anti-béta-IC se fixent de façon diffuse sur toutes les parois épaissies de tous les capillaires glomérulaires en dessinant de petites " mottes".

Ces glomérulopathies extra-membraneuses s'observent dans des affections diverses : L.E.D. ; B.B.S. ; syndromes paranéoplasiques, syphilis, paludisme etc...

Le mécanisme de maladie de complexes ne pourra être affirmé que lorsque l'antigène responsable aura été mis en évidence.

- Glomérulonéphrites pariéto-prolifératives

Elles sont caractérisées par une protéinurie avec souvent une hématurie et syndrome néphrotique. On note une prolifération des cellules mésangiales dont certaines glissent autour de l'anse capillaire à la face profonde de la membrane basale.

En immunofluorescence, une fixation pariétale et mésangiale en bandes et en mottes est observée avec les sérums anti-béta-IC, béta-IA et souvent avec les sérums anti-IgG et IgM. Le taux de complément sérique est souvent bas en permanence.

Le ou les antigènes sont là aussi inconnus.

- Glomérulonéphrites lupiques

Dans cette affection le rôle des complexes immuns est établi. Celle-ci peut présenter plusieurs aspects : glomérulopathie extramembraneuse, glomérulopathie à dépôts surtout mésangiaux ou une glomérulonéphrite pariéto-proliférative. Les anti-sérums (anti-béta-IC, anti-IgG, anti-IgM et IgA), se fixent sur les dépôts.

BARIETY (5) a montré que ces immunoglobulines sont des anticorps antinucléaires et il est presque certain que des complexes immuns D.N.A. - anticorps anti-D.N.A. sont en cause.

- Cryoglobulinémies mixtes (MELTZER) (39)

Elles sont caractérisées par du purpura, des arthralgies, une insuffisance rénale rapide; dans ces affections, on décèle les constituants de la cryoglobulinesérique dans les parois des capillaires glomérulaires. Le facteur rhumatoïde (IgM) est l'anticorps dirigé contre l'autre constituant de la cryoglobuline (IgG). Le complexe ainsi formé se déposerait dans les glomérules.

B) - Glomérulopathies pour lesquelles l'immunofluorescence donne un résultat positif mais sans aucun argument en faveur d'un processus immunitaire

- Glomérulopathies à dépôts mésangiaux d'IgA et IgG

Dans cette affection très fréquente, rien ne prouve que les dépôts observés d'IgA, IgG et de la béta-IC, béta-IA globuline selon une topographie mésangiale soient d'origine immunitaire. Elle est caractérisée par une protéinurie modérée, une hématurie microscopique, un syndrome néphrotique exceptionnellement ; l'évolution se faisant pendant de longues années et souvent vers l'insuffisance rénale.

En microscopie optique, les lésions peuvent revêtir les aspects suivants : glomérules presque normaux, mésangium parfois épaissi de façon diffuse, lésions apparemment segmentaires et focales. En microscopie électronique, des dépôts denses siègent entre les cellules mésangiales et la membrane basale.

- Glomérulonéphrite du purpura rhumatoïde

On note une fixation semblable d'IgG, IgA et de béta-IC, béta-IA et une présence constante de fibrinogène.

- Glomérulonéphrites extra capillaires

L'immunofluorescence donne des résultats très divers dans le flocculus : On observe parfois des dépôts granuleux, pariétaux, riches en béta-IC, béta-IA globuline, plus rarement une fixation pariétale d'IgG. Souvent aucune fixation pariétale n'est notée. Le plus intéressant est la constatation d'une fixation d'immunoglobuline de béta-IC et béta-IA globuline et surtout de fibrinogènedans l'espace urinaire. Ces dépôts pourraient jouer un rôle dans la genèse de la prolifération extracapillaire (BARIETY) (5).

- Syndromes néphrotiques d'évolution chronique avec hyalinoses irrégulières, segmentaires et focales des flocculus

Cette hyalinose est caractérisée par une élaboration localisée de matériel membranoïde et par des dépots "fibrinoïdes" segmentaires et focaux. On note la présence d'immunoglobulines (surtout IGM) et de béta-IC, béta-IA globuline surtout dans les lésions segmentaires, mais cette fixation ne semble pas correspondre à un mécanisme immunitaire.

- Dans un certain nombre de glomérulopathies secondaires, l'aspect observé en immunofluorescence est encore mal connu.

C) - Dans certaines glomérulopathies à glomérules optiquement normaux, type néphrose lipoïdique, on n'observe pas de fixation d'immunoglobulines ni de béta-IC, béta-IA globuline ou lorsqu'elle existe elle est très discrète, souvent sous forme de filaments dispersés. Dans les néphropathies tubulo-interstitielles et dans les néphro-angio-scléroses, on ne trouve pas de fixation glomérulaire d'immunoglobulines, ni de béta-IC, béta IA globuline.

CHAPITRE TROISIEME

LE COMPLEMENT DANS LES NEPHROPATHIES

I - EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

BRECY, LAGRUE et HARTMANN (8) ont suivi l'évolution du taux sérique du complément au cours de la néphrite hétéro-immune du rat. Cette néphrite-immune de Masugi correspond à une double aggression immunologique par introduction d'anticorps spécifiques et de protéines étrangères. On l'obtient par injection au rat d'un immun sérum anti-rein obtenu sur le lapin. Les résultats sont venus confirmer ceux qu'avaient déjà obtenus certains auteurs (STAVISTSKY et coll.) (57), OGAWA et SATO (44), UNANUE (59), à savoir que l'injection du sérum néphrotoxique provoque une réduction du complément sérique.

L'étude des travaux de BRECY (8) montre qu'il existe deux chutes caractéristiques du complément. La première suit immédiatement l'injection du sérum anti-rein et résulte de la fixation au niveau du rein de l'anticorps anti-rein ; ceci est confirmé par la présence d'IgG de lapin et de béta-IC de rat mises à jour par les techniques d'immunofluorescence (HARTMANN (8) ; UNANUE (59). La deuxième chute au douzième jour correspond à la maladie sérique : apparition d'anticorps anti-protéines plasmatiques de lapin et par suite formation de complexes antigène-anticorps soit solubles, soit fixés sur le glomérule. KAY (28) pense que le sérum néphrotoxique n'est pas directement antigénique mais a pour effet de léser les reins et de les rendre secondairement antigéniques.

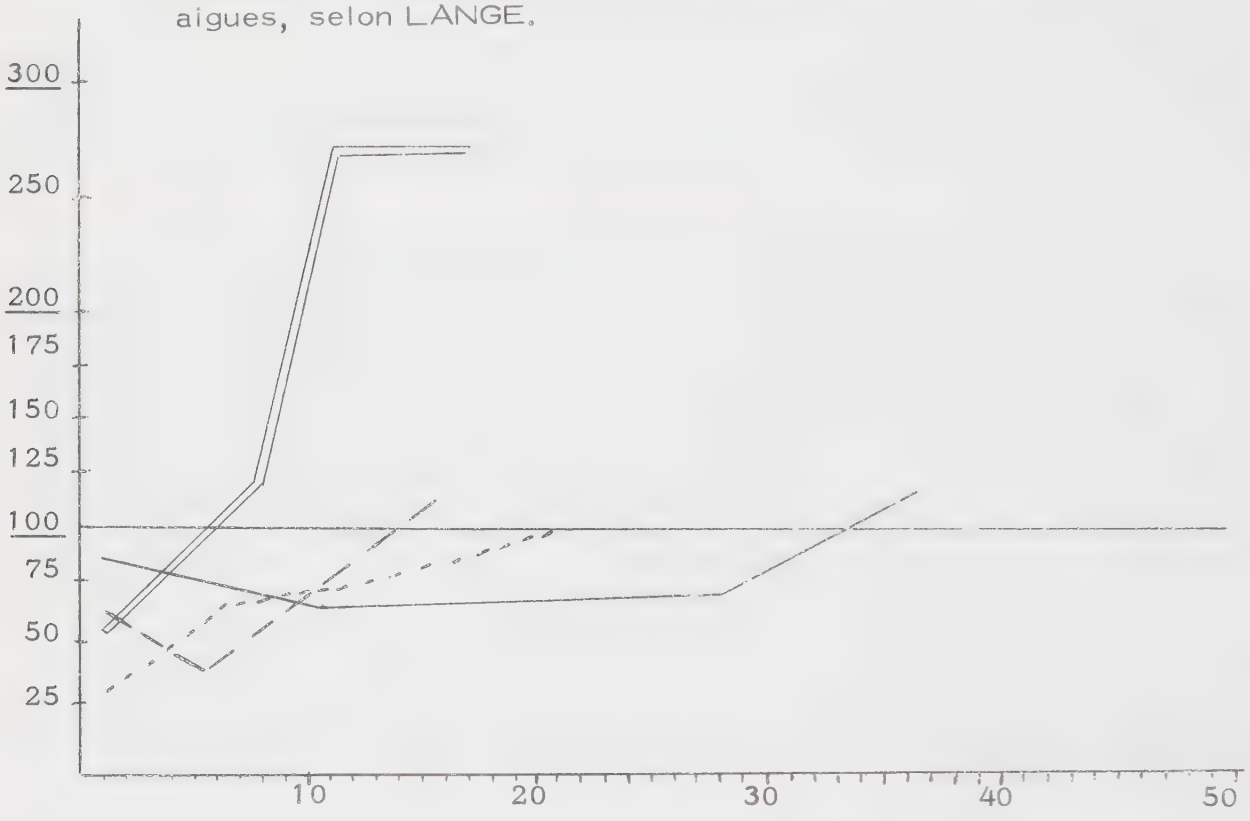
II - PATHOLOGIE RENALE HUMAINE

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude quantitative du complément sérique dans les divers néphropathies humaines et ceci dès 1914 où GUNN (20) constate que le taux du complément est abaissé dans quatre cas de néphrites post scarlatineuses.

Lagrue et ses collaborateurs (32) ont montré que les glomérulonéphrites post-streptococciques s'accompagnent toujours d'une baisse importante de complément sérique. Cette baisse de l'activité complémentaire existe dès le début de la maladie et revient rapidement à la normale en cas d'évolution favorable (environ un à deux mois). En cas d'évolution défavorable le complément reste abaissé ou remonte très légèrement. Le taux de complément revient progressivement à la normale lorsque s'installe l'insuffisance rénale chronique. Il faut noter que le taux de béta-IC globuline dans le sérum suit l'évolution du taux de complément total. Pour Bariéty et Lagrue, il semble que l'intervalle libre existant entre l'affection pharyngée et le début de la glomérulonéphrite soit considéré comme un argument important en faveur d'un mécanisme immunologique. Cette hypothèse avait déjà été suggérée par SCHICK (53) dès 1908. Les études histopathologiques en immunofluorescence sont venues confirmer ces premiers arguments en faveur du mécanisme immunitaire de la glomérulonéphrite aigüe post-streptococcique.

ROYER, LESTRADET et coll. (52) ont étudié les variations du taux de complément chez cinq enfants atteints de glomérulonéphrite aigüe streptococcique. Au début de la maladie rénale, ils constatent que le taux du complément s'est considérablement abaissé et qu'il revient ensuite progressivement à la normale en même temps que les autres signes cliniques et biologiques régressent. Des résultats similaires avaient été trouvés auparavant par LANGE et ses collaborateurs (33). Pour eux, également, dans la glomérulonéphrite aigüe le taux de complément est très abaissé, 4 à 5 fois plus faible que la normale, mais il revient à une valeur normale la plupart du temps en moins d'une semaine après la disparition des signes cliniques.

Evolution du taux sérique du complément dans 3 cas de néphrites aigues, selon LANGE.



Lange cite également WEIL et BUCHOLZ (64) qui signalent un titre abaissé de complément dans un rhumatisme articulaire aigü avec glomérulonéphrite.

KELLET et THOMSON (29) étudient le complément chez 38 malades atteints de glomérulonéphrite aigüe et trouvent un taux abaissé.

READER (49) trouve également un titre abaissé dans 16 cas de glomérulonéphrite aigüe.

HUMAIR (26) présente l'exemple d'une épidémie de néphrite à l'île de la trinité : 50 cas de glomérulonéphrite ont présenté dans les premiers jours de l'affection un taux de complèment très abaissé. Pour 42 de ces malades, le taux de complément est revenu à la normale après un mois de maladie. 8 malades conservent un taux de complément très bas après un mois de maladie. Sur ces 8 malades, 5 ont présenté un cas sévère qui a guéri par la suite entrainant une normalisation du complément et des

images histologiques. Les trois autres cas ont évolué vers le glomérulonéphrite chronique 9 mois plus tard avec un taux de complément aux alentours de la normale à ce moment là.

Le retour à des valeurs normales du complément total et de la BIC globuline après un mois de maladie apparait donc comme étant d'un bon pronostic en ce qui concerne l'évolution de la maladie. Par contre, la persistance de l'abaissement du taux de complément pendant plusieurs mois semble représenter une évolution vers la chronicité.

En ce qui concerne le syndrome néphrotique, Lange et ses collaborateurs (33) montrent que la baisse de complément observée dans la néphrose est moins importante et plus durable. Cette constatation est confirmée par SOULIER et ALAGILLE (56) qui ont trouvé une nette chute de complément dans certaines néphroses. De même ROYER (52) constate que le taux du complément est abaissé au cours du syndrome néphrotique chez 7 enfants mais à un degré plus faible que dans les glomérulonéphrites aigües.

Deux de ces enfants ont vu leur taux de complément revenir à la normale malgré la persistance de l'albuminurie et n'ont pas fait de rechutes. Par contre les autres qui ont conservé un taux de complément bas continuent à avoir des résultats biologiques perturbés ; deux d'entre eux ont fait des rechutes et deux autres gardent une protéinurie chronique depuis un an.

Pour HUMAIR (26), si le syndrome néphrotique est occasionné soit par une néphrose lipoïdique soit par une glomérulite membraneuse le taux de complément reste toujours normal ; au contraire, dans les formes chroniques avec lésions membraneuses et prolifératives le complément est abaissé. Ceci est d'ailleurs confirmé par BARIETY et LAGRUE (4).

HUMAIR cite SELIGMANN (26) qui a montré une diminution du complément et de la β ICG sériques dans le lupus érythémateux avec atteinte rénale. Il confirme lui-même ce résultat en montrant que des malades sans signes de néphropathies avaient un complément sérique dans les limites de la normale, mais lorsque il y a une atteinte rénale cliniquement et histologiquement décelable le complément sérique s'abaisse. Avec l'amélioration clinique et l'effet du traitement, il se corrige nettement sans toutefois atteindre des valeurs normales, il en est de même de la béta-IC globuline qui suit l'évolution du complément total.

A ce propos, il est à noter que dans la plupart des cas le taux de béta-IC globuline suit celui du complément total, mais de récentes publications montrent quelques cas où la discordance existe entre le taux des deux fractions. PICKERING (45) et ses coll. montrent trois cas qui présentent un complément total abaissé et une béta-IC globuline normale bien qu'atteints de glomérulonéphrites classiques du point de vue histologique et clinique : un de ces trois cas est un oedème héréditaire angioneurotique pour lequel HUMAIR (26) avait dans un cas semblable, constaté le phénomène.

CHAPITRE QUATRIEME

LES TRANSPLANTATIONS RENALES ET LEURS PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES

Si elle pose encore bon nombre de problèmes d'interprétation et de diagnostic, la nature immunologique des processus physiopathologiques intervenant dans les glomérulonéphrites est maintenant bien établie.

La nature de l'antigène étant dans la très grande majorité des cas inconnue, l'étude des variations du complément dans le sérum et dans l'urine, l'étude des fluctuations de sa fraction C'3 s'avèrent comme des moyens de diagnostic indirect relativement simples et très utiles en pratique.

Devant ces affections inéluctables lorsqu'elles passent à la chronicité la thérapeutique reste limitée et les malades ne doivent leur survie, le plus souvent, qu'aux méthodes d'épuration extra-rénale auxquelles ils sont soumis pour le restant de leurs jours.

Cependant, depuis un certain nombre d'années, les transplantations d'organes rendues possibles par les progrès accomplis dans les connaissances de l'immunologie des greffes ont apporté des espoirs nouveaux, notamment en matière d'affections rénales.

Actuellement dans le monde, plus de 7 000 transplantations rénales ont été effectuées. Des statistiques récentes montrent que 55 p. 100 de ces greffés possèdent un transplant fonctionnel un an après l'opération : Ce pourcentage s'applique à des personnes dont le greffon provient d'une néphrectomie de cadavre, la transplantation étant effectuée quelques heures après le prélèvement. Les prélèvements sur des personnes vivantes posant des problèmes psychologiques, voire moraux, on généralise de plus en plus les transplantations à partir de reins provenant de sujets en état de coma dépassé.

A Bordeaux, 27 transplantations rénales ont été effectuées et à l'heure actuelle, 75 p. 100 des transplantés présentent un greffon fonctionnel après six mois et 70 % après un an.

Pour les néphrologues, le problème majeur de la transplantation reste celui des rejets éventuels du greffon. Le rejet du greffon rénal peut présenter deux aspects :

- Un rejet dit "cellulaire" caractérisé par des crises au niveau du transplant pendant les deux premiers mois et qui se traduisent par une infiltration de cellules mononucléées au niveau du greffon avec de gros oedèmes intersticiels et plus rarement des lésions vasculaires. Les corticoïdes à forte dose sont dans ce cas très actifs.

- Un rejet chronique caractérisé par, d'une part une infiltration progressive et une sclérose du tissu intersticiel avec tendance à la fibrose, ceci moins facilement reverssible par les corticoïdes. D'autre part des lésions vasculaires surviennent à la fin de la première année ou au cours de la deuxième année avec oblitération des vaisseaux et ischémie progressive du rein. Ce dernier processus de rejet est lié à des phénomènes immunologiques de type humoral où le rôle du complément parait primordial :

La réaction se fait entre l'antigène de transplantation et l'anticorps secrété contre cet antigène avec présence de complément. Il y a fixation du complément avec l'anticorps sur la membrane cellulaire provoquant ainsi des "trous" dans la membrane cytoplasmique et entrainant par suite un gonflement de la cellule par passage d'eau et libération d'enzymes. De plus, le complément entraine la formationd'aggrégats de plaquettes et de globules rouges ce qui conduit à l'oblitération vasculaire. Il faut noter également le pouvoir attractif du complément vis à vis des polynucléaires.

Pour COCHRUM et coll. (13) et FOKER et coll. (18), l'évènement premier serait la production d'anticorps humoraux type 19 S qui se déposeraient sur le greffon et les lymphocytes s'accumuleraient là où se trouvent les complexes antigènes-anticorps-complément.

Les globulines anti-lymphocytaires préparées sous forme d'un sérum représentent une des armes les plus efficaces pour lutter contre les rejets dits "cellulaires".

Selon Traeger, la meilleure méthode de préparation de ce sérum anti-lymphocytaire se résume en la sensibilisation du cheval par de multiples injections intra-dermiques de cellules lymphoïdes avec adjuvant, suivies un mois après par l'administration d'une grandequantité de cellules mélangées, la voie utilisée étant généralement la voie intra-veineuse. Le choix le plus important est le choix de l'antigène : une source sure est représentée par les cellules lymphoïdes du canal thoracique.

Son effet immunodépresseur est apprécié chez l'homme par l'étude de certaines réactions cutanées d'hypersensibilité retardée et surtout la prolongation d'une greffe de peau.

La tolérance clinique et les effets biologiques des globulines anti-lymphocytaires sont assez bons.

En transplantation rénale, les résultats obtenus par le sérum anti-lymphocytaire sont augmentés par le fait que la fréquence des crises de rejet est diminuée et qu'il permet de n'administrer que de faibles quantités de corticoïdes.

Deux problèmes restent encore non résolus : la durée d'injection du sérum anti-lymphocytaire et le problème des doses à utiliser.

Par ailleurs il faut être très prudent dans l'interprétation des résultats obtenus par le sérum anti-lymphocytaire en transplantation rénale car il existe une trop grandediversité dans les S. A. L. utilisés d'où la nécéssité de tester ces sérums in vitro et in vivo. De plus,

dans le rejet "chronique" d'une greffe rénale n'interviennent pas uniquement des phénomènes d'immunité cellulaire, mais certainement des phénomènes mettant en jeu une réaction humorale sur laquelle très vraisemblablement les globulines anti-lymphocytaires n'ont aucune action. D'autre part enfin, le sérum anti-lymphocytaire étant lui-même pour l'individu une protéine étrangère possède la propriété de provoquer des réactions immunitaires dues à des anticorps circulants.

Le dosage de l'activité complémentaire du plasma des sujets transplantés bien que figurant dans la liste des examens de préparation et de surveillance des transplantés récemment préconisée par HAMBURGER (21) n'a été que peu étudié chez ces derniers.

COPPOLA (14) avait montré expérimentalement que chez le cobaye greffé il y avait un abaissement du complément tandis que GEWURZ (19) chez le chien ne trouve pas de variations significatives dans le rejet des homogreffes rénales.

Chez l'homme, les travaux ont jusqu'alors porté sur l'étude des fractions du complément sérique des sujets greffés.

C'est ainsi que AUSTEN (2) a montré que dans la crise de rejet la fraction $C'2$ était abaissée de façon notable. CARPENTER (10) lui, a étudié les variations de $C'3$ chez le transplanté et a souvent recherché comment étaient métabolisées les fractions $C'3$ et $C'4$ marquées aux isotopes au décours des transplantations.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

INTRODUCTION

La transplantation rénale ouvre donc un nouveau chapitre immunologique à l'histoire des néphrites et de leur traitement.

Les moyens d'investigations proprement immunologiques dont on dispose actuellement pour prévoir ou constater précocement le rejet du transplant restent assez aléatoires et sont souvent difficilement réalisables en pratique courante.

Aux phénomènes purement tissulaires s'ajoutent très souvent des réactions mettant en jeu des anticorps circulants, ceci surtout depuis l'utilisation du sérum anti-lymphocytaire.

C'est pourquoi il nous est apparu possible que la mise en évidence des variations du complément et de sa fraction C'3 dans le sérum et dans les urines des sujets transplantés pouvait fournir un moyen indirect simple de surveillance du transplanté et peut être un élément de dépistage précoce des phénomènes de rejet ou du moins de certains d'entre eux.

En conséquence et après avoir étalonné nos différentes méthodes de dosage du complément et de C'3 chez un certain nombre de sujets normaux nous avons ensuite cherché à constater les variations pathologiques dans certaines néphrites avant d'appliquer les mêmes techniques à l'étude de quelques malades hospitalisés dans le service du Professeur MARTIN-DUPONT et ayant subi des transplantations rénales.

CHAPITRE PREMIER

MATERIEL ET METHODES

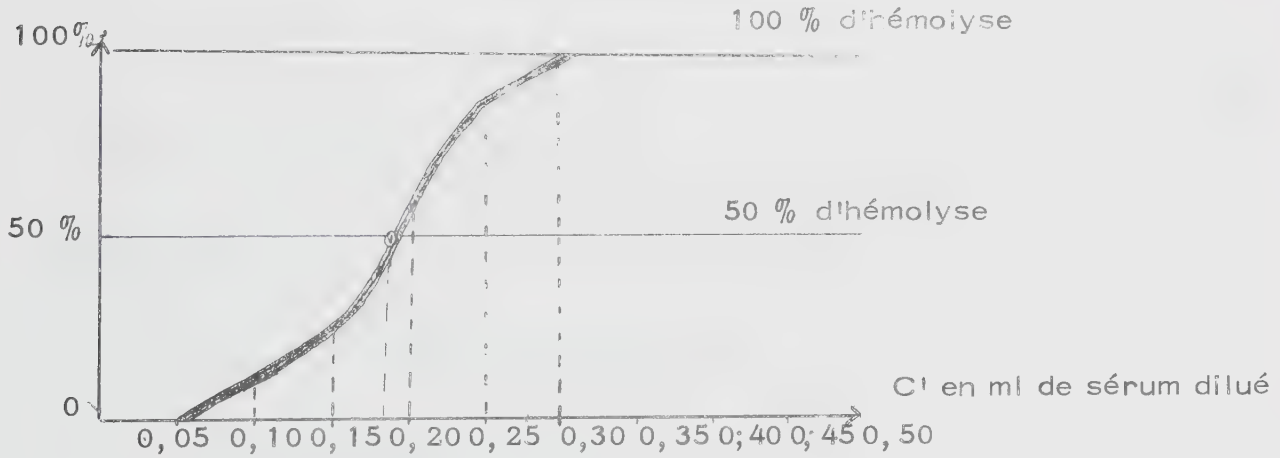
1)- DOSAGE DU COMPLEMENT SERIQUE TOTAL

(Technique de MAYER et KABAT (27) d'après HARTMANN et BRECY (22)

A - PRINCIPE

Le dosage du complément est basé sur l'utilisation du phénomène d'hémolyse. Le système hémolytique est composé de globules rouges de mouton (délivrés par l'Institut Pasteur) et de sérum de lapin anti-hématies de mouton (Institut Pasteur). Dans des conditions opératoires constantes, l'activité complémentaire est appréciée par la plus petite quantité de sérum frais capable d'hémolyser une quantité donnée d'hématies sensibilisées par le sérum hémolytique.

Cette réaction d'hémolyse se concrétise par une courbe en forme de S (GAUSS) mis en évidence par VON KROGH (31) et plus récemment ROULIER (51). Ces deux auteurs expriment l'hémolyse en pourcentage et portent ces valeurs en ordonnée alors qu'en abcisse seront portés les volumes croissants de sérum et par suite de complément.



Von Krogh a établi l'équation de cette courbe :

$$X = K \left(\frac{Y}{1 - Y} \right)^{1/n}$$

X = quantité de complément (en ml de sérum dilué ou pur)
Y = degré d'hémolyse en pourcentage
K = constante exprimant la valeur de l'unité 50% (en ml de C' dilué ou pur)
En effet au point 50 % $Y = 0,5 \quad \left(\frac{Y}{1 - Y} \right) = 1$ donc $X = K$
1/n = constante déterminant la pente de la courbe, voisine de 0, 2 dans les conditions habituelles.

Les hémolyses correspondantes aux différentes doses de complément sont mesurées au photocolorimètre. Nous pourrions grâce à une courbe d'étalonnage établie préalablement, déduire des densités optiques le pourcentage de l'hémolyse dans chaque dilution de sérum ; mais nous verrons plus loin que nous pouvons tracer la courbe d'hémolyse en utilisant en ordonnées les densités optiques mesurées au photocolorimètre en ayant soin au préalable de mesurer exactement les densités optiques correspondant à l'hémolyse 50 % et à l'hémolyse 100 %.

L'examen de cette courbe montre que l'unité 50 % ou quantité de complément capable d'hémolyser, dans les mêmes conditions, 50 % des hématies de mouton sensibilisées peut être déterminée avec beaucoup plus de précision que l'unité 100 %. En effet le point 50 % est le point d'inflexion de la courbe ; c'est aux alentours de ce point que pour une variation très faible de la quantité de complément, la variation du pourcentage d'hémolyse est maxima.

Pour que le titrage soit précis, il faut opérer dans des conditions techniques rigoureusement standardisées ; ainsi, la valeur de l'unité 50 % dépendra uniquement de l'activité hémolytique du complément.

Il faut toujours employer dans la réaction la même quantité d'hématies de mouton : nous exposerons donc pour cela une technique précise de standardisation photométrique de la suspension globulaire.

De même nous emploierons toujours le même sérum hémolytique dans les différents dosages. (sérum hémolytique anti-hématies de mouton de l'Institut Pasteur).

B) - MATERIEL

- Tubes à hémolyse de 12, 75 mm (tubes de KAHN)
- verrerie classique : - Erlenmeyers
  - Bechers
- Pipettes Duclaux de 2 ml (40 gouttes) servant à la répartition des dilutions de sérum dans les tubes.
- Pipettes précises de 1 cm³ à 20 cm3
- Centrifugeuses Hettich (Universal II)
- Seringue de CORN-WALL pour distribution automatique des réactifs : (tampon véronal).
- Bain marie à 37 ° pour la réaction d'hémolyse
- Bains marie à 56° pour décomplémenter éventuellement le sérum hémolytique
- Photocolorimètre Electrosynthèse J 65

N. B. :

Le nettoyage de la verrerie doit être minutieusement exécuté pour éviter des causes importantes d'erreurs. Après brossage soigneux à l'eau courante, la verrerie sera mise à tremper une nuit dans le mélange sulfochromique. Ensuite on rincera à l'eau distillée avant de la faire sécher au four Pasteur à 60°

Il faut noter que l'eau distillée devra être très pure et ne devra pas contenir d'ions Cu qui sont une source d'erreur très importante AUDRAN (1).

C) - PREPARATION DES REACTIFS

1 - Tampon véronal de MAYER et LEVINE (38)

Pour les suspensions et dilutions on utilise le tampon au véronal de Mayer et Levine à ph : 7,4 qui contient 0,00015 M de Ca et 0,0005 M de Mg^{++} et qui est préparé en suivant la formule suivante :

- Acide diéthylbarbiturique..... 5,75 g
- Diethylbarbiturate de Na ..... 3,75 g
- Chlorure de Ca, 2 H_2O..... 0,28 g
- Chlorure de Mg, 6 H_2O..... 1,68 g
- Chlorure de sodium..... 85 g
- Eau bidistillée..... QSP :2000ml

Après dissolution à chaud, refroidir et compléter ensuite à 2 litres. Conserver au réfrigérateur à 4° C.

Ce tampon sera employé dilué au 1/5 au moment de l'emploi.

2 - Suspension à 1 % d'hématies de mouton provenant de l'Institut Pasteur : Standardisation

Les hématies de l'Institut Pasteur sont délivrées en sachets plastiques contenant 5 ml de suspension globulaire à 50 % ; il est préférable, pour obtenir une suspension au titre voulu (1 %), de diluer le culot obtenu après lavage des hématies quatre fois dans du tampon véronal de MAYER et LEVINE (AUDRAN) (1) par centrifugation.

La dilution de ce culot globulaire se fait dans ce même tampon véronal à Ph : 7,4

Mais cette concentration globulaire n'est pas constante. On pourrait en effectuer le contrôle en comptant les globules à l'hématimètre, mais il parait plus simple d'ajuster cette concentration par la mesure photométrique de la teneur en hémoglobine de cette suspension (Kent) (30) : pour cela on provoque l'hémolyse totale d'une quantité connue de la suspension préparée (en l'occurence : 1ml) par addition d'un volume d'eau distillée suffisant pour lyser tous les globules (3ml).

La solution obtenue en ajoutant 3 ml d'eau distillée à 1 ml de suspension globulaire à 1 % doit avoir une densité optique égale à 50 au photocolorimètre (écran vert : 520 my)

Pour standardiser cette suspension d'hématies, nous avons suivi la technique indiquée par ROULIER (51). Nous préparons la suspension d'hématies de mouton à 1 % en forçant légèrement sur la concentration en globules de manière à ce que la densité optique de la solution obtenue après hémolyse par l'eau distillée soit supérieure ou égale à 50.

Soit D la densité optique ainsi obtenue.

Pour obtenir la suspension globulaire standardisée, il suffit d'ajouter (D-50) cm3 de tampon véronal à 50 cm3 de suspension d'hématies de mouton à 1% soit $\frac{(D - 50)}{5}$ cm3 pour un volume de suspension de 10 ml.

$\left(\frac{D - 50}{5} \right)$ ml pour 10 ml

3) Sérum hémolytique anti-hématies de mouton délivré par L'Institut Pasteur

Ce sérum sera au préalable décomplémenté au bain marie à 56 ° pendant 20 à 30 minutes puis dilué à 1/200 dans du tampon véronal (la dilution maxima donnant l'hémolyse totale étant de 1/800 environ). En effet, la quantité de complément nécessaire pour obtenir l'hémolyse d'une quantité donnée d'hématies est, entre certaines limites, d'autant plus faible que la quantité d'hémolysines est plus élevée. Au dela d'une certaine dose d'hémolysines, au dessus laquelle on doit se placer pour le titrage du complément, la quantité de complément qui entraine l'hémolyse est à son minimum et la réaction à son maximum de sensibilité : elle n'est plus influencée par un excès d'hémolysine. En présence d'un excès d'hémolysine, le degré d'hémolyse est lié à la quantité de complément présente dans le système hémolytique suivant la relation qu'exprime la courbe de gauss vue ci-dessus.

4) Sensibilisation des hématies

Le mélange à parties égales de la suspension d'hématies à 1 % et du sérum hémolytique dilué au 1/200 est placé au bain marie à 37 ° pendant un quart d'heure et il est agité fréquemment. Les hématies ainsi sensibilisées doivent être utilisées aussitôt leur préparation.

5) Sérum à Doser

Il doit être séparé après coagulation du sang total prélevé par ponction veineuse. Il est préférable de faire le dosage aussitôt.

Il est possible de conserver le sérum en vue d'un dosage ultérieur mais à basse température, de l'ordre de - 20 à - 30 degré (congélateur) pour éviter la disparition de fractions du complément : en particulier C'1 et C'2.

Ce sérum sera dilué au 1/10 avant le dosage.

D) - MODE OPERATOIRE

- Préparer une série de 10 tubes à hémolyse contenant respectivement 0,05 ml, 0,10 ml, 0,15 ml.....0,50 ml du sérum dilué au 1/10 en tampon véronal. Compléter le volume à 2 ml avec le même tampon ; ceci pour chaque sérum. Cette distribution du sérum peut se faire à l'aide d'une pipette Duclaux (1 goutte = 0, 05 ml). Compléter avec le tampon à l'aide d'une seringue de Cornwall.

- Ajouter dans chaque tube 1 ml du mélange hémolytique préparé précedemment et après un quart d'heure de sensibilisation au bain marie à 37 °. (distribution éventuellement à la seringue de Cornwall).

- Faire incuber pendant 45 minutes à une heure au bain marie à 37 ° en ayant soin d'agiter fréquemment. La réaction est à son maximum au bout de 20 minutes.

- Laisser refroidir et centrifuger les tubes.

- Le surnageant est recueilli soigneusement dans sa totalité dans les cuves du photomètre. Après addition d'un ml d'eau distillée,

la densité optique de la solution d'hémoglobine ainsi obtenue est mesurée au photocolorimètre.

Témoin :

Un millilitre du mélange hémolytique additionné de 2 ml de tampon véronal est mis à incuber une heure au bain marie à 37 ° en même temps que les tubes réactions.

Après centrifugation et addition d'un ml d'eau distillée au surnageant, la densité optique doit être nulle.

Vérification des densités optiques obtenues par l'hémolyse totale et par l'hémolyse 50 % des hématies du mélange

a - Hémolyse 100 %

1 ml du mélange + 3 ml d'eau distillée

La densité optique doit être de 25 soit la moitié de la densité optique obtenue à l'hémolyse totale de la suspension à 1% d'hématies de mouton.

b - Hémolyse 50 %

0, 5 ml du mélange + 3, 5 ml d'eau distillée

La densité optique doit être de 12, 5

N. B. Nous n'avons pas fait d'absorption systématique de l'hémolysine naturelle anti-mouton que pourrait éventuellement contenir le sérum pour éviter de perdre une certaine quantité de complément.

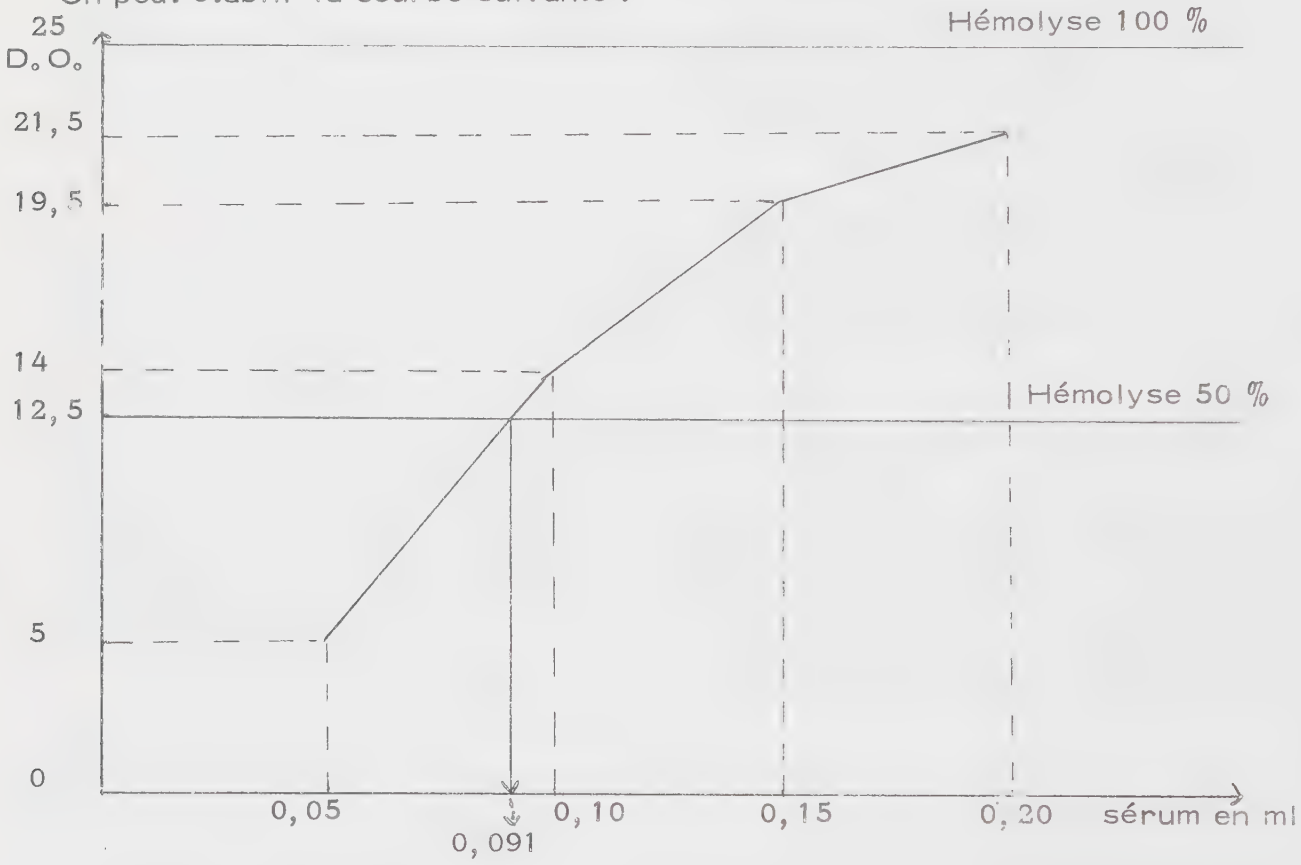
Les essais effectués au moyen de la technique de HARTMANN et BRECY (22)se sont montrés infructueux. Ceux-ci préconnisaient de faire une centrifugation du sérum en contact avec un culot d'hématies, mais si le sérum contient une hémolysine naturelle anti-mouton, le complément présent dans le sérum vient se fixer sur le complexe hématies de mouton-hémolysines et l'hémoglobine libérée par l'hémolyse des hématies vient colorer le sérum qui est alors inutilisable.

n° des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T
Sérum au 1/10	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	
Tampon véronal	1,95	1, 90	1, 85	1,80	1,75	1,70	1,65	1,60	1,55	1,50	2ml
Mélange hématies de mouton-sérum hémolytique	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1 ml

Exemple :

n° Tube	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T
D. O.	5	14	19,5	21,5	23	25	/	/	/	/	O
C' au 1/10	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	...	...	...	...	

On peut établir la courbe suivante :



RESULTAT

Nous constatons que la courbe ainsi tracée coupe la droite hémolyse 50 % (D. O. = 12,5) en un point dont l'abcisse représente la quantité de sérum dilué au 1/10 qui provoque l'hémolyse 50 %.

Ce sérum contient donc par millilitre :

$$\frac{1 \cdot 10}{0,091} = 109,8 \ UC'H_{50}$$

Il faut cependant noter que ces dosages par les méthodes habituelles sont sujets à de nombreuses erreurs car, pour être valables, les dosages doivent être exactement reproductibles. Nous avons donc essayé au

maximum de faire tous nos dosages dans les mêmes conditions avec le même matériel et les mêmes réactifs. Il semble que l'automatisation de ces dosages assure mieux la reproductibilité de la réaction. C'est pourquoi, nous avons terminé notre travail par un essai de cette automatisation par deux méthodes différentes mises au point par R. VARGUES et A. TAGNON (61).

II - DOSAGE DU COMPLEMENT URINAIRE TOTAL

Nous avons essayé de mettre en évidence une élimination urinaire de complément dans certains cas de néphropaties.

La technique de dosage est la même que celle utilisée pour le sérum mais certaines conditions d'expérience doivent être respectées.

Prélèvement de l'urine

Comme nous l'avons dit ci-dessus, la fraction C'2 du complément est très labile à pH $<$ 6,5 ; il s'avère donc nécessaire d'avoir émission d'une urine alcaline. Cette alcalinisation se fera in vivo par la technique suivante : (HARTMANN et BRECY) (22).

Le sujet absorbe 150 cc d'une solution de bicarbonate de sodium à 2,5 pour 100 ; 30 minutes après, il vide entièrement sa vessie et il recueille ensuite son urine une heure après. On ne retient que les urines dont le pH est $>$ 7. C'est cette urine que nous allons utiliser pour le dosage.

Il est à noter que si le dosage doit se faire un certain temps après l'émission il sera prudent de la conserver à + 4° C.

Préparation et dosage

- L'Urine est centrifugée 10 minutes à 3 000 tours/minute

- Dialyse : l'hypertonie naturelle de l'urine pouvant inhiber les réactions d'hémolyse l'urine est dialysée contre le tampn véronal de Mayer (pH 7,4 : force ionique 0,147). Cette dialyse doit s'effectuer à 4°C pour éviter les déperditions de complément et cela pendant au moins 18 heures. Cette dialyse ne s'effectuera qu'après concentration éventuelle.

- Dosage : Il peut être effectué directement sur l'urine dialysée, mais il est évident qu'en utilisant la technique décrite précédemment et utilisée pour le sérum, nous ne pouvons déceler de petites quantités de complément. Avec l'urine pure les résultats limites ne se situent qu'entre 2 et 20 UC'H /ml. Or l'élimination urinaire du complément est toujours relativement faible et pour pouvoir affirmer un résultat négatif, il est indispensable de concentrer l'urine.

- Concentration : Après quelques essais infructueux avec diverses méthodes nous avons utilisé l'appareillage qu'avaient utilisé Hartmann et Brecy, à savoir l'ultrafiltation sous pression d'azote. Nous avons utilisé un appareil DIAFLO constitué d'un cylindre en teflon dont le fond est tapissé d'une membrane (type UM 10) ne laissant passer que des molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 10 000. Cet appareil est pourvu d'un agitateur magnétique évitant ainsi le colmatage de la membrane filtrante. On exerce au sommet du cylindre une pression variable suivant le débit désiré, par l'intermédiaire d'une bouteille d'azote. Le filtrat est recueilli à la base dans une éprouvette, mais en

l'obscurence c'est le liquide concentré qui nous intéresse. Par cette technique, nous avons pu concentrer des urines de 10 à 15 fois.

Inconvénient : La concentration augmente la coloration naturelle de l'urine ; celle-ci est alors beaucoup plus foncée et vient fausser les résultats de la lecture colorimétrique de l'hémolyse. Nous avons mis au point un petit processus pour éviter cet inconvénient :

Nous suivons la technique indiquée ci-dessus pour le dosage du complément dans le sérum, mais au moment de la lecture photocolorimétrique de l'hémolyse, nous rejetons le surnageant après la centrifugation des tubes pour ne conserver uniquement que les culots hématiques. (Ces culots étant plus ou moins concentrés en globules rouges suivant qu'il y a eu plus ou moins d'hémolyse).

Nous ajoutons 4 ml d'eau distillée dans chaque tube ainsi préparé ; l'addition d'eau hémolyse les hématies et il ne nous reste plus qu'à faire la lecture colorimétrique des hémolyses ainsi obtenues. Nous avons alors une gamme croissante de valeurs qui seront retranchées de 25, chiffre qui représente la densité optique de l'hémolyse totale. Nous aurons ainsi, par différence, retrouvé les densités optiques réelles de l'hémolyse initiale, qui avaient été faussées par la coloration accentuée de l'urine concentrée.

La suite du dosage est la même que pour le dosage du complément dans le sérum.

III - DOSAGE DE LA FRACTION C'3 ou BETA-IC GLOBULINE PAR IMMUNODIFFUSION

Nous avons utilisé pour ce dosage immunologique les plaques gélosées de la maison Hyland.

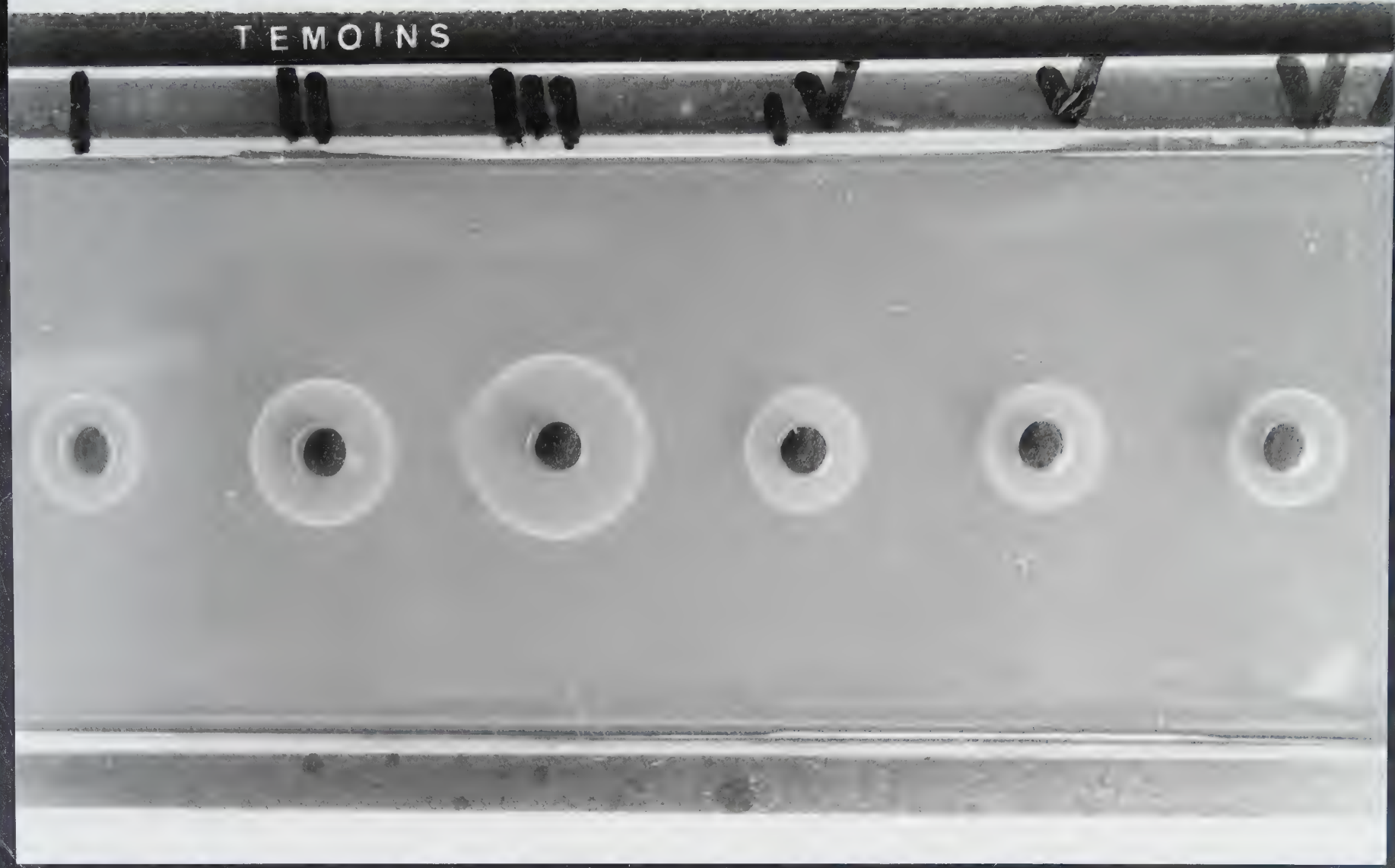
Ces plaques contituées de gel d'agar sont utilisées pour doser quantitativement une variété de protéines dans le sérum de gens normaux et d'individus malades. Les plaques que nous utilisons sont spécifiques de l'identification et du dosage de la fraction C'3 du complément humain. Les béta-IC et béta-IA globulines du sérum constituent la fraction du sérum que l'on appelle C'3. La béta-IC globuline n'est présente que dans les sérums frais et représente la forme hémolytique active de C'3. Elle se transforme en béta-IA globuline lorsqu'on la conserve à 1° pendant plusieurs semaines ou bien lorsqu'on la porte à 37 ° pendant 72 heures. Cependant ces deux protéines ont en commun les mêmes antigènes, ce qui fait que le dosage est possible quelle que soit la beta-I globuline.

Principe :

L'antigène, placé dans un puits percé dans l'agar contenant l'anti-sérum, diffuse dans la gélose et provoque un halo de précipitation. Le diamètre de ce halo est proportionnel à la concentration de l'antigène à tester. Chaque plaque d'immunodiffusion contient six trous : trois étant réservés aux trois sérums de référence qui sont livrés dans la boite. Ainsi, une plaque permet de tester trois sérums inconnus.

Matériel :

- 6 plaques contenant l'anti-sérum spécifique de C'3 dans le gel d'agar. Ces plaques sont stables pendant un an quand elles sont conservées entre 2 et 8° C.


TEMOINS

- Des tubes capillaires et deux poires en caoutchouc. Ces 36 pipettes capillaire sont utilisées pour remplir les puits avec les sérums témoins et les inconnus.

- Trois sérums de référence représentant trois concentrations différentes de C'3. La valeur testée de C'3 dans chaque sérum de référence est indiquée sur le tube.

Technique :

1) Ouvrir la plaque après l'avoir sortie de son emballage et enlever la membrane protectrice à la surface de l'agar .

2) Remplir un puits avec le sérum inconnu en appuyant l'extrémité du tube capillaire sur le fond du puits. Laisser couler le sérum par son propre poids de telle façon que le puits soit rempli jusqu'au niveau de la surface de l'agar. On peut également utiliser une poire en caoutchouc pour extraire le sérum du capillaire.

3) De la même manière, remplir les trois trous avec les trois sérums de référence en utilisant un puits différent pour chaque dilution.

4) Replacer le couvercle sur la plaque et laisser diffuser pendant 16 heures à la température de la pièce (20 à 25°) dans un endroit humide (boite contenant un papier filtre humidifié).

5) Au bout de 16 heures, mesurer le diamètre de chaque zône de précipitation avec le viseur Hyland (cf. Photo), placer une extrémité du diamètre considéré en face du zéro du viseur et mesurer le diamètre sur l'échelle à 0,1 mm prés. On peut également faire cette mesure à l'aide du micromètre d'un microscope.

6) Sur un papier semi-logarithmique, placer en abcisse (arithmétique) les valeurs des diamètres donnés par les trois sérums de référence et en ordonnées (logarithmiques) les concentrations en C'3 (mg/100ml) de ces trois mêmes sérums. Les trois points ainsi obtenus doivent se trouver en ligne droite. Tracer cette droite qui va servir de référence pour les sérums à tester (cf. fig .ci-dessous).

7) Déterminer la concentration en C'3 des sérums inconnus en se reportant à la droite de référence : porter le diamètre du halo en abcisse et lire en ordonnée la concentration du sérum en C'3

Exemple :
Si D = 7 mm, le sérum contient 135 mg de béta-IC g/100 ml

Observations :

Les meilleurs résultats sont obtenus avec des sérums frais. La congélation n'altère pas les sérums à la condition qu'ils soient utilisés avant quatre semaines de congélation. (Hyland)

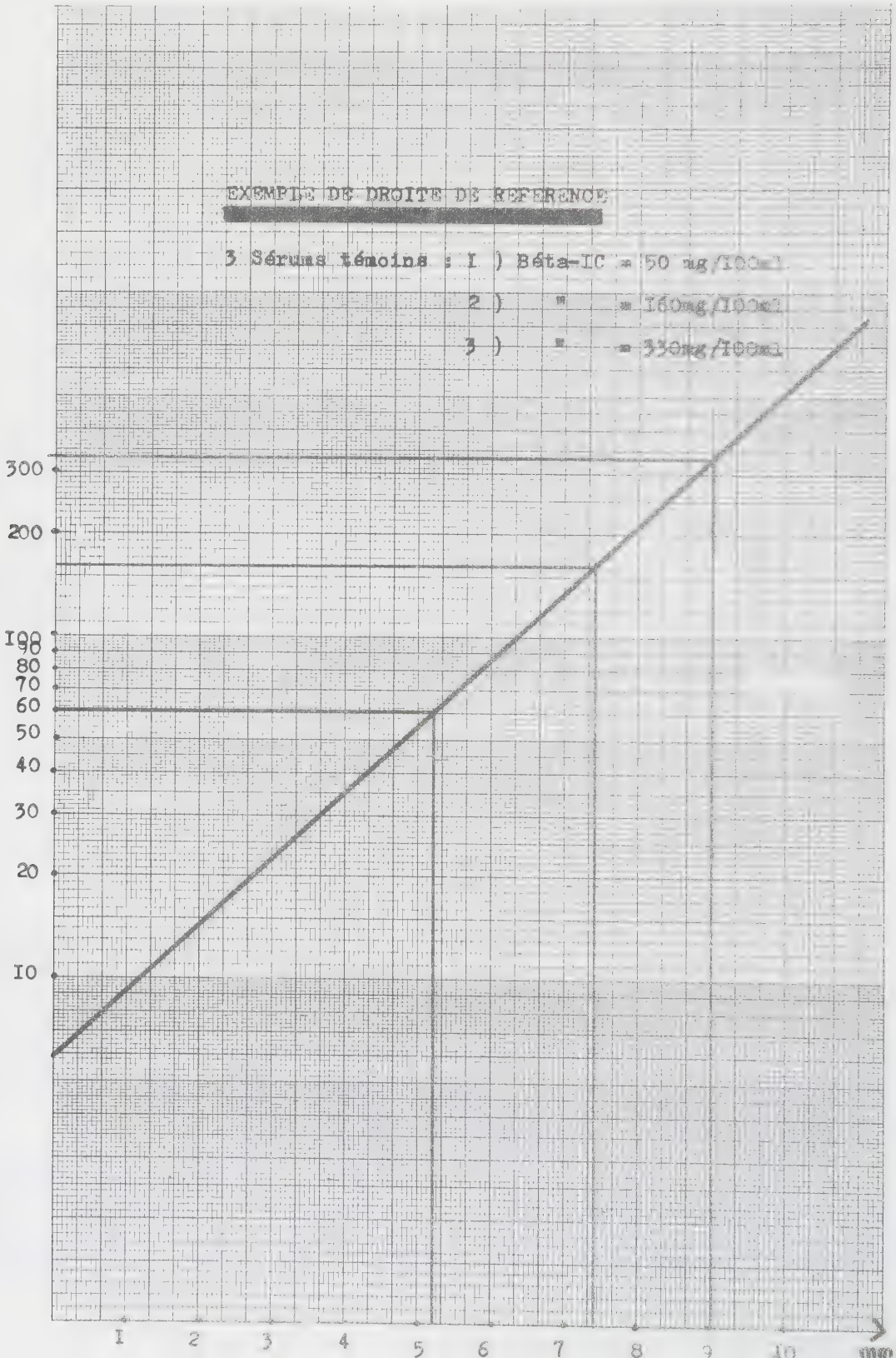
- Pour éviter des risques d'erreur, les puits devront être remplis jusqu'à la surface de l'agar. Un léger excès de sérum à d'ailleurs beaucoup moins d'influence sur le résultat qu'un puits trop peu rempli.

- Les variations de température et un temps variable de diffusion peuvent également entrainer des risques d'erreur.

- Nous avons effectué des dosages de la béta-IC globuline par cette technique sur les sérums de 17 personnes considérées comme normales ce qui nous a permis d'établir une moyenne qui approche la valeur normale donnée par Hyland à savoir 145 mg/100ml (+ou-22mg) : le détail en est donné ci-dessous.

Conclusion :

Cette technique n'est pas d'une précision remarquable car elle n'est pas toujours exactement reproductible et la mesure du diamètre des halos n'est pas exempte de critiques, cependant, elle a l'avantage d'être rapide, extrèmement facile à mettre en oeuvre et ne demande aucune préparation du sérum tout en donnant des résultats d'une précision suffisante pour la surveillance de cas pathologiques.

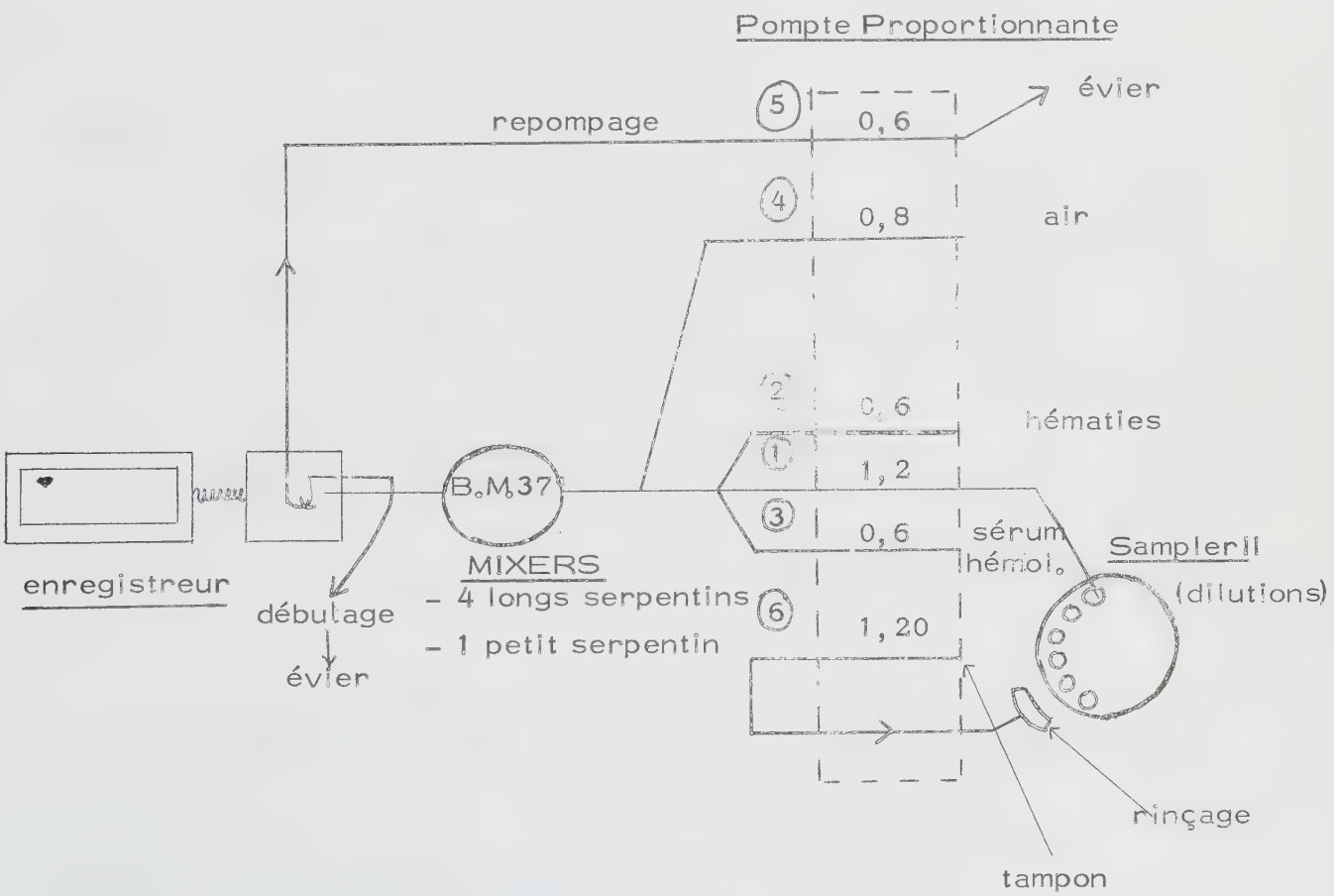


IV - AUTOMATISATION DU DOSAGE DU COMPLEMENT DES SERUMS HUMAINS AVEC L'AUTO-ANALYSER TECHNICON

Nous avons appliqué les techniques de R. VARGUES et A. TAGNON (61) pour essayer d'automatiser les dosages de complément total sérique.

Nous avons essayé les deux techniques que propose Vargues ; l'une donnant des résultats en unités 50 % d'hémolyse l'autre les donnant en unités 100 % d'hémolyse.

Pour ces deux techniques, nous avons utilisé le même montage détaillé ci-dessous (fig. 1), le principe de la réaction restant le même seuls les échantillons différencient les deux méthodes. Pour la première, il nous faut préparer au moins 20 dilutions du sérum testé pour pouvoir tracer à partir des pics obtenus la courbe sigmoïde représentant la réaction d'hémolyse. Pour la deuxième , une seule dilution de sérum suffit et le pic obtenu à une hauteur qui est fonction de la teneur en complément du sérum.



SHEMA DE MONTAGE Fig. : 1

A - Principe

La technique automatisée est la réplique de la technique classique (méthode de MAYER (40) que nous avons détaillée ci-dessus. Le montage réalisé comme suit reproduit les divers stades de la technique manuelle. Il faut cependant noter que l'on substitue ici une mesure opacimétrique (néphélométrie) de l'hémolyse à la mesure colorimétrique de l'hémoglobine résultant de l'hémolyse.

B - Matériel et Réactifs

Matériel

Nous avons utilisé un auto-analyser Technicon comprenant un Sampler II, une pompe proportionnante, un bain marie à 37 ° dans lequel passent les serpentins "Mixers", un photocolorimètre et un enregistreur.

Nous avons aussi utilisé un photocolorimètre à micro-cuves et enregistreur Electro-synthèse qui ont donné de bons résultats. (cf. courbe d'hémolyse 50 %).

Réactifs

- Tamponvéronal de Mayer et Levine dilué au 1/5

Avant l'emploi. Toutes les dilutions et les rinçages se font avec ce tampon.

- Hématies de mouton de l'Institut Pasteur

On prépare une suspension à 0,5 % de purée globulaire dans le tampon véronal.

- Sérum hémolytique de l'Institut Pasteur

On prépare une dilution à 1 pour 1 000 dans le tampon véronal.

Après le mélange suspension d'hématies-sérum hémolytique et dilution de sérum, la densité optique doit être égale à 0,3 soit 50 % de transmission.

Le minimum de néphélométrie ou maximum d'hémolyse est réglé à 100 % de transmission ou 0 de densité optique

- Dilution du sérum

Elle sera fonction de la méthode utilisée.

C - MONTAGE (cf fig 1 :)

- Le sampler II

Il est équipé d'une canne 50 - 2/1. On place sur le plateau des godets de 2 ml environ.

- la pompte proportionnante

Elle comporte six tubes.

- tube 1 : de prélèvement ; débit : 1,2 ml/mn
- tube 2 : aspire la suspension d'hématies débit : 0,6 ml/mn
- tube 3 : aspire le sérum hémolytique débit : 0,6 ml/mn
- tube 4 : aspire de l'air et assure la fragmentation des dosages débit : 0,8 ml/mn
- tube 5 : réaspiration débit : 0,6 ml/mn
- tube 6 : apporte du tampon dans le bac de rinçage du Sampler II.

- Le bain marie à 37 °

Il contient les "Mixers" qui fixent la durée de l'hémolyse. En fait, c'est le nombre de ces bobines qui détermine la durée de l'hémolyse. Il est connu que la majeure partie de l'hémolyse est réalisée dans les 15 premières minutes de l'incubation. Au delà de ce temps, la courbe cinétique d'hémolyse tend vers une asymptote jusqu'à devenir nulle quand toutes les hématies sont détruites ou quand tout le complément a été utilisé. Grâce à un dispositif instrumental on fixe avec précision la durée de l'hémolyse et on constate que le nombre de globules lysés pendant cette durée est directement fonction de la quantité de complément (VARGUES) (61). C'est d'ailleurs pour cette raison qu'un seul échantillon suffit pour la méthode à 100 % d'hémolyse.

Nous avons, après plusieurs essais, utilisé quatre longs et un petit serpentins pour fixer la durée d'hémolyse.

D - Mode Opératoire

1 - Première technique : Détermination du degré d'hémolyse obtenu après une incubation de durée fixe

- détermination de la durée d'hémolyse :

On doit déterminer le temps d'hémolyse convenable qui permettra à un sérum humain considéré comme normal de lyser 70 à 80 % de globules.

On ajoute 0,4 ml de sérum frais à 19,6 ml de tampon. La dilution est aspirée en continu et va être mélangée aux réactifs puis passée dans les "Mixers" (4 longs et 4 courts par exemple). Si l'enregistreur indique une hémolyse complète (100%), la durée d'hémolyse est trop longue donc on enlève un petit serpentin ; si à ce moment là on a toujours hémolyse totale on enlève un deuxième petit serpentin et ainsi de suite jusqu'à ce que l'on obtienne 70 à 80 % d'hémolyse.

- Dilution des sérums

Nous avons obtenu les meilleurs résultats en diluant les sérums au 1/100.

Nous effectuons généralement trois mesures pour chaque dosage pour vérifier la reproductibilité des résultats : ce qui nous donne alors 3 pics inversés par sérum.

- Interprétation des résultats

Nous obtenons une série de pics inversés dont la profondeur est proportionnelle à la quantité de complément. Plus la dépression est profonde, plus l'hémolyse est importante et plus le sérum contient de complément. (CF courbe n°1)

On déduit de la mesure de la profondeur des dépressions le pourcentage d'hémolyse correspondant qui doit être transformé en taux de complément.

Ce calcul découle de l'équation :

$Y = 2C^1 - 1$ Y = dégré d'hémolyse (de 0,0 à 1,0)
C^1 = quantité de C^1 en UC^{1}H100

Soit : $C^1 = \frac{Y + 1}{2}$

Le sérum étant dilué au 1/100, il ne reste plus qu'à multiplier le résultat de l'équation par 100.

Exemple : Pourcentage d'hémolyse = 0,3

$$C' = \frac{1,03}{2} \cdot 100 = 51,5 \text{ UC'H}_{100}$$

Remarque :

Les sérums pauvres en complément (inférieurs à 50 $UC'H_{100}$ ne provoquent aucune hémolyse. Les sérums très riches donnent une hémolyse totale (supérieurs à 100 $UC'H_{100}$. On fait alors un deuxième titrage en diminuant ou en augmentant les dilutions.

2) - Deuxième technique : Détermination du point d'hémolyse 50%

Cette technique utilise le même appareillage et le même temps d'hémolyse. La seule différence vient du fait que nous préparons une série de 20 dilutions minimum par échantillon de sérum. Nous utilisons un type de dilution dite "discontinue" dont la formule est : $1\% \cdot (0,95)^{n-1}$

Exemples de dilutions obtenues et le plus souvent utilisées.

$$\frac{1}{10} ; \frac{1}{20} ; \frac{1}{30} ; \frac{1}{40} ; \frac{1}{50} ; \frac{1}{60} ; \ldots\ldots \frac{1}{100} : \ldots\ldots \frac{1}{150} \ldots \frac{1}{200}$$

A chaque dilution va correspondre un pic inversé sur le papier d'enregistrement. En rejoignant les sommets de ces pics d'hémolyse les uns aux autres (figure (2)), on obtient pour chaque sérum une courbe sigmoïde sur laquelle on repère le point d'intersection avec la droite d'ordonnée H. 50 (hémolyse 50%).

Résultat :

Chaque dépression représente une dilution connue de sérum. Le pic inversé indiquant une hémolyse à 50 % fournit directement la concentration cherchée.

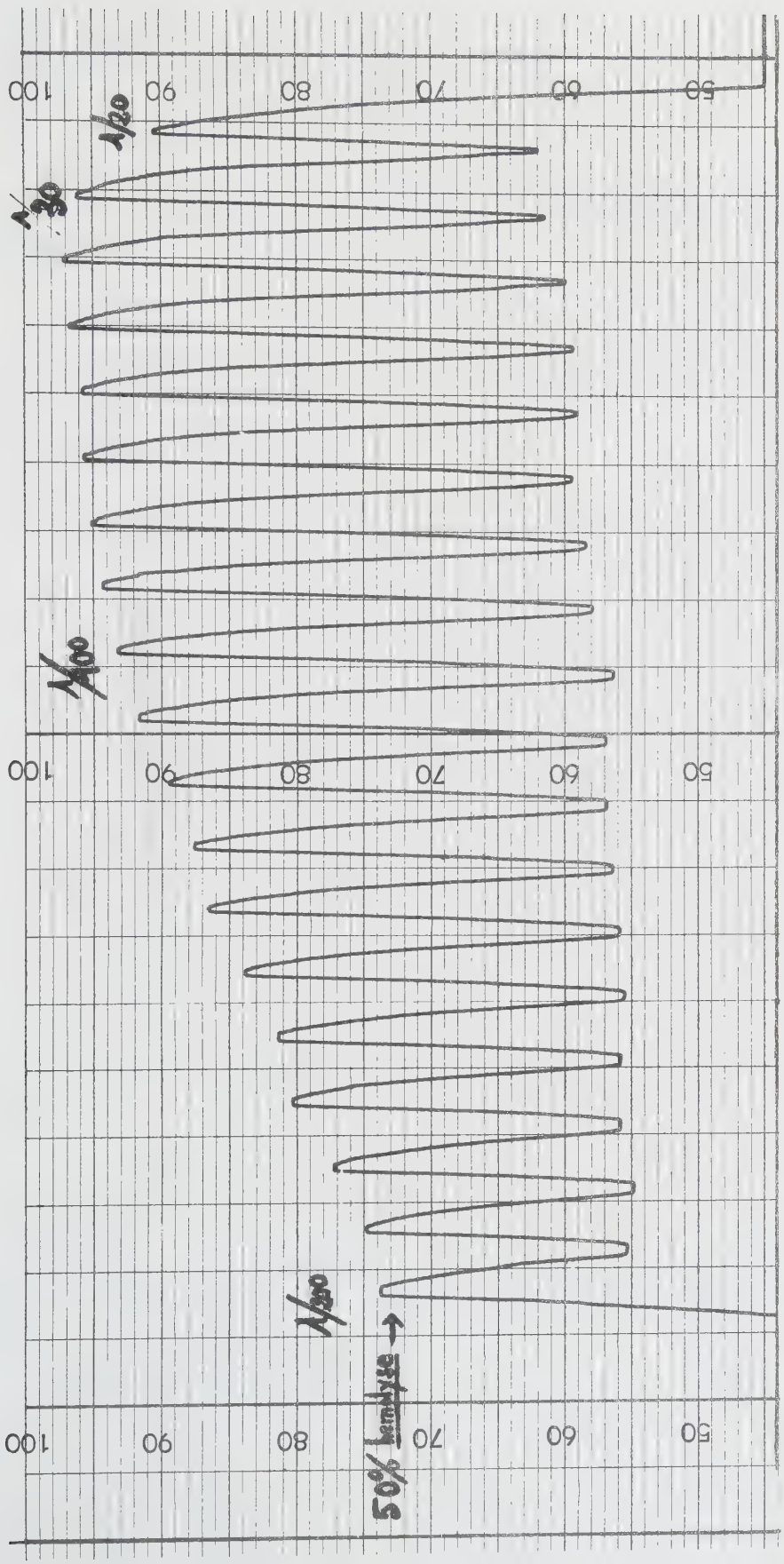
A partir de la concentration sérique ainsi déterminée, on calcule le nombre d'unités de complément en prenant l'inverse de la concentration sérique.

Exemple : (cf. courbe n°2)

Soit 1/200 la concentration sérique correspondant au pic donnant l'hémolyse 50 %, le nombre d'unités $C'H_{50}$ CONTENU par millilitre de sérum est égal à 200.

N. B. : Cet exemple est concrétisé par la courbe ci-jointe. On peut noter que ce sérum, très riche en complément, a donné, au dosage automatique à 100 % d'hémolyse, une valeur élevée : 94,5 Unités $C'H_{100}$ (courbe 1 n° 6)

Courbe
N° 1



Courbe
N° 3

CHAPITRE SECOND

DOSAGE DU COMPLEMENT EN DEHORS DES NEPHROPATHIES

Nous avons entrepris une série de dosages sur des sujets normaux et des malades hospitalisés à l'hopital militaire Robert Picqué, en vue d'étalonner nos techniques.

1 - Dosages effectués chez des donneurs de sang

Nous avons recherché l'activité complémentaire des sérums de 10 donneurs de sang (jeunes recrues militaires). Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau I et s'échelonnent de 100 à 166,6 UC^1H_{50} ; la moyenne étant : 119,7 UC^1H_{50}.

Pour le dernier sérum nous avons effectué également le dosage de la béta-IC globuline par immunodifussion.

D1	100	D6	108,1
D2	125	D7	114,2
D3	113,6	D8	119,4
D4	135	D9	111
D5	166,6	D10	105

Tableau 1

Béta-IC G = 105 mg/100 ml

2 - Dosages effectués chez des personnels naviguants de l'armée de l'air

Nous avons ensuite effectué des dosages chez le personnel naviguant de l'armée de l'air pour lequel est pratiqué tous les 6 mois environ une ponction sanguine en vue d'un B.W. systématique. Dans ces nouvelles conditions, notre étude a porté sur 28 personnes dont les B.W. étaient négatifs.

- Nous avons effectué pour les 28 personnes un dosage de complément total sérique.

Pour 17 d'entre elles, un dosage de la béta-IC globuline par immunodiffusion.

- Et pour 11 de ces 17 dernières nous avons effectué en plus un dosage du complément total sérique à l'auto-analyser Technicon par la méthode à 100 % d'hémolyse.

Résultats : Tableau 2

Date	n°	C'S total UC'H 50	Béta-IC G mg/100 ml	C's total UC'H 50 technicon
30/9/70	S1	145		
5/10/70	S2	133,3		
7/10/70	S3	123		
8/10/70	S4	115,9		
16/10/70	S5	129,2		
16/12/70	S6	90,1		
"	S7	60,4		
"	S8	125		
18/12/70	S9	75,4		
"	S10	100		
"	S11	94,1		
23/6/71	S12	117,5	145	
"	S13	114,3	145	
30/6/71	S14	114	155	
"	S15	87	95	
7/7/71	S16	121	155	67
"	S17	110	125	61,5
"	S18	121	170	83
"	S19	122	100	71,4
"	S20	124	130	74
"	S21	100	100	56
"	S22	122	105	71,4
"	S23	125	150	77,4
"	S25	121	125	63
"	S26	125	160	67,5
"	S27	121	135	67,5
"	S28	117,5	105	61

Tableau n° 2

1 - Complément sérique total

Les valeurs du complément sérique total s'étagent de 60, 4 à 145 UC' H_{50} ; la majorité de ces résultats étant supérieurs à 100 unités 5 cas seulement présentent un taux de complément sérique inférieur à 100 et sur ces 5 , 3 sont aux alentours de 90 UC'H_{50}.

2 - Béta IC globuline ou C'3

Les valeurs de Béta-IC globuline obtenues pour les 17 personnes envisagées s'échelonnent de 95 à 170 mg/100ml. (La valeur moyenne étant pour Hyland de 145 mg (+ ou - 22 mg). Il faut noter que la seule valeur inférieure à 100, à savoir 95 mg/100ml correspond au sérum pour lequel nous avions trouvé un taux de complément sérique relativement bas : S15 = 87 UC'H_{50}/ml ; ce qui nous permet de constater déjà que les variations du taux de béta-IC globuline sérique semblent suivre les variations du complément sérique total.

Sur 17 sérums, notre moyenne est de 132, 6 mg /100ml. Il semble que l'on puisse considérer les valeurs comprises entre 130 et 150 comme normales.

3 - Dosages de complément sérique total à l'auto-Analyser

Les résultats reflètent bien ce que nous avions signalé ci-dessus, à savoir que l'hémolyse 100 % n'est pas d'une grande précision et que l'on peut seulement déduire qu'entre 56 et 80 unités C'H_{100} les résultats peuvent être considérés comme normaux : ces valeurs correspondent en effet à des taux normaux trouvés à l'aide de la technique manuelle : 56 à 83 UC'H_{100} pour 100 à 125 UC'H_{50}.

Cependant, le petit nombre de dosages ne nous permet pas d'extrapoler ces résultats.

Si nous rapprochons les 28 naviguants de l'armée de l'air des 10 donneurs de sang vus précédemment, tous pouvant être considérés comme des gens normaux, nous pouvons constater que pour ces 38 personnes , les valeurs de complément sérique total sont échelonnées de 60, 4 à 166, 6 UC'H_{50} mais la majorité des résultats se situe entre 110 et 130 Unités ; la moyenne réelle donnant : 115, 1 UC'H_{50}

On peut donc considérer que les chiffres situés entre 110 et 130 correspondent à des chiffres de complément sérique habituellement rencontrés chez des sujets normaux.

III - Dosages effectués chez des malades du service des contagieux de l'hopital militaire Robert Picqué

Nous avons étudié ensuite l'activité complémentaire du sérum de 10 malades du service des contagieux et nous avons également recherché une éventuelle élimination urinaire du complément total. Ces dosages ont été effectués au laboratoire de biologie de l'Hopital Robert Picqué dans le service du Médecin Colonel Verdagueravec du matériel différent de celui utilisé ci-dessus mais dans les mêmes conditions et avec la même technique.

Les résultats sont rapportés dans le tableau 3 .

Date	NOM	Diagnostic clinique	C sérique total	C urinaire
26/1/70	JUN.	Syndrome de Reiter	166	0
26/1/70	CAP.	Vaccination anti-rabique	140	0
26/1/70	JEA.	Paraplégique avec infections urinaires	160	0
29/1/70	TOT.	Ictère	121	0
29/1/70	BOU.	Vaccination anti-rabique	53,3	0
5/2/70	COM.	Hépatite virale	61,3	0
5/2/70	OLE.	Hépatite virale	89,3	0
11/2/70	BAN.	convalescent après un épisode infectieux	97,5	0
11/2/70	BAR.	Epididimyte	56,3	0
13/2/70	LAR.	Bronchite, splénomégalie	111	0

Tableau 3

Nous constatons que les résultats sont très variables et s'échelonnent de 53,3 à 166 UC'H_{50}/ml en ce qui concerne les valeurs du complément sérique. Nous n'avons trouvé chez ces malades aucune élimination urinaire de complément.

IV - Comparaison des différentes méthodes de dosage

A - A l'aide de la technique numéro 1 exprimant les résultats en Unités 100 % d'hémolyse

Ces dosages automatisés ont été effectués sur des sérums divers et nous avons, en même temps effectué les mêmes dosages sur les mêmes sérums, à l'aide de la technique manuelle.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après avec en regard la valeur trouvée par la technique manuelle, celle-ci étant exprimée en Unités C'H_{50}

Nous avons réuni dans ce tableau 72 résultats.

UC¹H 100 technicon	UC¹H50 manuelle	UC¹H 100 technicon	UC¹H 50 manuelle	UC¹H 100 technicon	UC¹H 50 manuelle	UC¹H 100 technicon	UC¹ H 50 manuelle
54	143	72	143	84	114	77	133,3
55	145	54	111	72	95,2	61	124
61	142	52,5	105	70	125	64	105
56	135	87	109	68	86,9	65	117,6
54,5	105,2	83,5	111,1	76	122	61	128
89	200	87	121,2	66,6	83,3	67	121
75	142,8	85,5	118	60	85,1	61,5	110
66	121,2	85	111,1	62	105,2	83	121
52	69	87	142,5	53,5	54,1	71,5	122
63	103	69	142,5	77	130	74	124
80	142,8	59	132	67	115	56	100
62	87	61,5	126	67	117,6	71,5	122
72	111	85	148	58	105,2	77,5	125
82	181	61	132	57	121,2	61,5	125
54	166	83	143	72,5	130	63	121
70,5	125	56	50	53,5	124	67,5	125
64	166	81,5	106	53,5	105,2	67,5	121
83,5	143	75	130	78,5	130	61	117,5

Ces résultats sont décevants dans la mesure où une même valeur trouvée au Technicon ne correspond pas toujours à la même valeur dans la gamme des résultats trouvés à l'aide de la technique manuelle.

La seule chose que nous puissions constater, est que la plus forte valeur trouvée au Technicon, à savoir : 89 UC^1H_{100}, correspond à la plus forte trouvée à la technique manuelle : 200 UC^1H_{50} ; la plus faible, 52 UC^1H_{100} correspond à une des plus faibles en unités, C^1H_{50} à savoir ; 69 UC^1H_{50}.

A l'intérieur de ces limites la correspondance ne peut être établie.

Il apparait nécessaire, si l'on veut utiliser cette technique, de faire passer en même temps que les sérums à tester un sérum témoin et d'exprimer les résultats en pourcentage par rapport à lui ; ou mieux, exprimer les résultats en pourcentage par rapport à une moyenne de sérums normaux.

B - A l'Aide de la technique numéro 2 exprimant les résultats en Unités 50 % d'hémolyse

- Dosages effectués chez 10 sujets

S1	120
S2	122
S3	85
S4	150
S5	90

S6	118
S7	132
S8	90
S9	142
S10	90

La moyenne de ces 10 résultats est de : 114 UC^1H_{50} ce qui correspond à la moyenne trouvée à l'aide de la technique manuelle. (115 UC^1H_{50}).

Dosages effectués chez 9 personnes à quelques jours d'intervalle.

1	:	50	-	35	-	45	- 57,5	- 56
2	:	180	-	160	-	180	- 165	
3	:	95	-	115	-	140		
4	:	150	-	175	-			
5	:	90	-	90	-			
6	:	135	-	120				
7	:	65	-	65	-	55		
8	:	125	-	140				
9	:	170	-	195				

Ces dosages effectués chez les mêmes sujets à quelques jours d'intervalle montrent une bonne stabilité des résultats.

EN CONCLUSION :

- Sur le Plan technique

La première méthode envisagée (100 % d'hémolyse) est très rapide (une seule dilution par sérum) et c'est la raison pour laquelle il nous a paru intéressant de l'essayer en premier lieu. Mais la précision des résultats n'est pas bonne comme le prouvent les quelques essais de dosage effectués en comparaison avec les chiffres obtenus par les méthodes manuelles. Cependant, elle permet de faire un dépistage en mettant en évidence les sérums pauvres ou bien très riches en complément.

La deuxième méthode est moins rapide puisqu'elle nécessite la préparation de 20 dilutions pour chaque sérum ; mais le repérage de l'hémolyse 50 % est beaucoup plus précis et assure des résultats beaucoup plus stables. Cette dernière méthode semble donc convenir seule, comme le pense VARGUES (61), aux recherches sur les variations pathologiques du taux du complément.

- Sur le plan des résultats obtenus :

La méthode d'hémolyse 50%, comme la méthode de HARTMANN et BRECY , nous permettent de constater que pour les sujets normaux, (donneurs de sang, personnel naviguant de l'armée de l'air), les chiffres de complémentémie ne varient guère autour d'une moyenne qui se situe aux alentours de 115 à 120 Unités.

Les chiffres moyens pour la fraction C'3 correspondent à ceux donnés par Hyland à savoir : environ 140 mg/100 ml.

Un lot de malades, sujets jeunes atteints de maladie infectieuse en dehors de toute manifestation rénale, montre des variations dans la complémentémie. Ces variations se font surtout dans le sens des baisses du complément sérique total notamment dans deux cas d'hépatite virale. On constate cependant aussi des taux supérieurs aux normales habituelles.

On ne trouve cependant pas de complémenturie ni chez les uns, ni chez les autres de ces différents sujets.

CHAPITRE III

LE COMPLEMENT DANS LES NEPHROPATHIES

Notre étude a porté sur 62 sujets hospitalisés dans le service de clinique néphrologique de l'Hopital Pellegrin pour des néphropathies variées.

Parmi eux nous n'avons retenu que 45 sujets porteurs d'une néphropathie glomérulaire relativement récente à un stade variable de son évolution.

La surveillance biologique de ces malades a largement varié d'un sujet à l'autre et le dosage de la complémentémie et de la complémenturie n'ont pu être réalisés de façon systématisée.

Nous envisageons chacune de ces 45 observations séparément en notant les corrélations pouvant exister entre, d'une part, les variations du complément, et, d'autre part les données fournies par la clinique et les examens para-cliniques.

Observation n° 1 : ARN... C 34 ans

Malade adressée dans le service pour un syndrome oedémateux et une albuminurie à 8 grammes par litre en Avril 71.

Malgré des vomissements fréquents l'état général est bon, le malade cependant présente des plaques urticariennes généralisées.

Biologie :

Date	27/4	7/5
Protéinurie	sang	sang
Urée urinaire	9	12
Urée Sanguine	0,38	1,29
Créatininémie	1,95	3,50
C' total sérique	93	129
Béta-IC globuline	100	125

Biopsie :

Ce syndrome néphrotique avec insuffisance rénale et hématurie caractérise une glomérulonéphrite subaiguë.

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine
- Héparine
- Régime : 40 g de protides sans sel.

L'évolution : se fera sous traitement vers une amélioration très nette et inattendue.
Nous voyons dans ce cas là le complément sérique et la béta-IC globuline abaissés à l'entrée dans le service mais qui remontent 10 jours après bien que la fonction rénale reste altérée.

Observation n° 2 : BAR... E. 16 ans

Albuminurie persistante depuis 5 ans.

Mars 1970 : Protéinurie à 5 grammes par litre.
Oedème des membres inférieurs, ces signes persistent malgré la corticothérapie.

Décembre 1970 : Séjour dans le service. Cliniquement il n'y a rien à signaler.

Biologie : Syndrome néphrotique pur

Date	14/12
Protéinurie	4
Urée urinaire	5, 5
Urée sanguine	0, 25
Créatininémie	1, 35
Clearance créatinine	39
C' total sérique	55, 5
Béta-IC globuline	86

Biopsie :

"Glomérulonéphrite proliférative de type membranoïde avec début de collagénisation. Participation épithéliale modérée".

Le complément sérique et la béta-IC globuline sont fortement abaissés.

Observation n° 3 : DEM... V. 25 ans

Présente une protéinurie puis une hématurie après une grippe. 8 mois après les symptomes sont les mêmes.
Une urographie n'a rien présenté d'anormal.

Séjour dans le service du 21 Mars 1971 au 3 Avril 1971.

Biologie :

- Protéinurie..... 1, 40 g
- Urée sanguine ..... 0, 48 g
- Créatininémie ..... 1, 25 mg p 100
- Clearance de la créatinine ..... 46 ml/mn
- A. S. L..... normales
- Complément total sérique ..... 121, 2 UC'H50
- Béta-IC globuline 115 mg/100ml

Biopsie :

"Glomérulonéphrite proliférative endo-capillaire de type membranoïde. Réaction épithéliale. Néphrite interstitielle".

Conclusions :

Lésions sévères qui justifient la réduction fonctionnelle rénale.

Le complément sérique et la béta-IC globuline ont une valeur sensiblement normale.

Observation n° 4 : DEN... B. 20 ans

Albuminurie découverte à la suite d'un examen scolaire en 1966. Vers Noël 67 il fait une scarlatine puis un rhumatisme articulaire aigu.

Repos au lit un mois après un traitement à base de Pénicilline et de Betnesol pendant trois mois.

Pas de protéinurie jusqu'en 1970.

Septembre 70 : Protéinurie supérieure à 1 gramme : réformé

Octobre 70 : Protéinurie : 4 grammes

Diagnostic : Glomérulonéphrite aiguë

Traitement : Antibiotiques
Anti- inflammatoires

La protéinurie reste cependant à 2 g, 2,5 g

Séjour du 18 Janvier au 1 Février 1971

Biologie :

Date	11/12
Protéinurie	1,5
Urée urinaire	2
Urée sanguine	0,30
Créatininémie	1,6
Clearance créat.	64
C' total sérique	74
Béta-IC globuline	96

Biopsie :

"Glomérulonéphrite proliférative chronique de type mésangiale avec quelques aspects membranoïdes et très discrète tendance à la collagénisation".

Les taux de complément sérique et de béta-IC globuline sont nettement abaissés.

Observation n° 5 : DUB... Y. 15 ans

Entre dans le service le 9 janvier 1971 pour une protéinurie persistante malgré le traitement. Cette protéinurie a été découverte

après un traumatisme sportif. (Rugby)

Biologie :

Date	9/1	2/2
Protéinurie	sang	sang
Urée urinaire	11	16
Urée sanguine	0, 41	0, 38
Créatininémie	1, 6	1, 25
Clearance créat.	58, 5	90
C'total sérique	57	51, 3
Béta IC globuline	61	60
C'total urinaire	0	0

Deuxième séjour du 22 au 30 Mars 1971

Pour protéinurie persistante et hypercorticisme représenté par des oedèmes de la face et des membres inférieurs. Ces signes régressent par un traitement symptomatique par les diurétiques.

Biologie : le 23 Mars 1971

- Protéinurie 9 g
- Urée urinaire 14, 5 g
- Urée sanguine 0, 68 g
- Créatininémie 1, 6 mg p 100
- Clearance créat. 36 ml/mn
- C'total sérique 60 $UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline 72 mg/100 ml

On constate que les taux de C' sérique et de béta-IC globuline sont très abaissés et ceci pendant trois mois malgré le traitement.

Observation n° 6 : FAU... M. 24 ans

Envoyé dans le service pour une biopsie rénale à la suite de la découverte d'une protéinurie élevée.

Octobre 1969

Biopsie :

"Glomérulopathie intercapillaire diffuse responsable d'une lobulation intense des flocculi."

Traitement : Chloraminophène

puis
- Diurétiques
- Corticoïdes
- Azathioprine

Mai 1970 : Nouveau séjour pour contrôle

- Protéinurie : 6,5 g
- Urée sanguine 0,76 g

Octobre 1970 : Nouveau séjour

Biologie :

- Protéinurie	25 g puis 8 g
- Urée urinaire	10 g
- Urée sanguine	0,5 g
- Créatininémie	1,85 mg/100
- Clearance créat.	68 ml /mn

Mars 1971 : Cinquième séjour

- Pour surveillance du syndrome néphrotique
- insuffisance rénale débutante
- Hypertension modérée

Biologie :

- Protéinurie	2 g	
- Urée urinaire	3,5 g	
- Urée sanguine	0,65 g	
- Créatininémie	3,05 mg/100	
- Clearance créat.	32,5 ml /mn	
- Hypoprotidémie		
- C' total sérique	80 UC'H_{50}	Le 3 Mars 1971
- Béta-IC globuline	85 mg/100 ml	
- C' total urinaire	0	

En conclusion, résultat médiocre de la thérapeutique. Le complément total sérique et la béta-IC globuline sont nettement abaissés.

Observation n° 7 : GUE... M. 33 ans

Entre dans le service en janvier 1971 pour une protéinurie liée à une néphropathie vraissemblablement post angineuse contractée au cours d'une grossesse terminée par l'accouchement prématuré d'un enfant qui n'a pas survécu.

Biologie :

- Protéinurie	1 g
- Urée sanguine	0,4 g
- Crétininémie	1,27 mg/ 100 ml
- Clearance créat.	100 ml /mn
- C' total sérique	121, 2 UC' H_{50}
- Béta-IC globuline	132 mg/100 ml

Biopsie :

"Glomérulonéphrite mésangiale avec début de collagénisation des flocculi. Lésions récentes".

Traitement :
- Cortancyl
- Azathioprine

Les taux de complément sérique et de béta-IC globuline sont normaux.

L'évolution s'est faite ensuite vers la guérison.

Observation n° 8 : FER... C. 33 ans

Entre dans le service le 21 Avril 1971 pour une protéinurie (2g) et une insuffisance rénale (Urée à 1,1 g) succédant à une angine suivie quelques jours après d'oedèmes de la face.

Biologie : le 22 avril

- Protéinurie	0,5	g
- Urée urinaire	17	g
- Urée sanguine	0,85	g
- Créatininémie	2	mg p 100
- Clearance Créat.	65,3	ml/mn
- A.S.L.	800	U
- C' total sérique	26,6	$UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline	30	mg/100 ml

Conclusion :
Néphropathie glomérulaire apparemment récente et probablement post streptococcique.

On note le taux très bas de complément sérique et de béta-IC globuline.

Observation n° 9 : KRI... P. 49 ans

Entre dans le service le 7 Juin 1971 pour un bilan rénal. Cette malade a présenté en Octobre 1970 des oedèmes des membres inférieurs qui ont fait découvrir une forte protéinurie : 10 grammes par litre, la fonction rénale étant normale.

Clinique : Bon état général
Tendance au syndrome néphrotique

Biologie : Le 9 Juin

- Protéinurie	2	g
- Urée urinaire	10,5	g
- Urée sanguine	0,29	g
- Créatininémie	0,80 mg p 100	
- Clearance Créat.	45	ml/mn
- C' total sérique	109	$UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline	135	mg/100 ml

Biopsie :

"Glomérulonéphrite mixte endo-capillaire (avec un stade lésionnel que l'on peut considérer comme intermédiaire entre

les stades mésangial et membranoïde) et épithéliale extra capillaire. Dans l'ensemble, les lésions paraissent relativement jeunes avec peu ou pas de tendance à la collagénisation".

Le taux de complément sérique et de béta-IC globuline sont pratiquement normaux.

Observation n° 10 : LEG... J. 70 ans

Entre dans le service en Mars 1971 pour une anurie apparue après un épisode pulmonaire infectieux.

Clinique : Etat général précaire
Le 22 Mars passage au rein artificiel

Biologie :
C' total sérique : 88 UC'H_{50}) le 22 mars
Béta-IC globuline : 85 mg/100 ml)

Biopsie :
"Glomérulonéphrite épithéliale extra-capillaire qu'il est possible de considérer comme entrant dans le cadre d'une glomérulonéphrite subaigüe ou maligne".

Traitement :
- Corticoïdes
- Azathioprine

Début Avril, syndrome neurologique
Le 13 avril : Exitus

Observation N° 11 : MEC... M. 76 ans

Malade envoyée dans le service en vue d'une épuration extra rénale car elle est anurique depuis 6 jours.

Biologie :
- Urée sanguine 2,70 g
- C' total sérique 80 UC'H_{50}
- Béta-IC globuline 105 mg/100 ml

Biopsie : Glomérulonéphrite maligne

Elle est mise en dialyse mais décès brutal après un mois de traitement le 14 janvier 1971.

Observation n° 12 : TAU... R. 58 ans

Entre dans le service le 7 juin 1971 car il présente depuis le mois de mars des oedèmes qui réaparaissent malgré le traitement et le régime sans sel et une protéinurie qui se maintient aux alentours de 2,50 g.

Biologie :

Date	8/6	16/6	7/7	15/7
Protéinurie	sang	0,2		0,3
Urée urinaire	10	8		
Urée sanguine	0,20	0,40		0,3
Créatininémie	0,9			
Clearance Créat.	69			
C' total sérique	64,9		60	54,1
Béta-IC globuline	75		70	70

Biopsie :

"Glomérulonéphrite proliférative chronique endo-capillaire de type membranoïde. Assez nette tendance à la collagénisation des anses capillaires".

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine

On constate que le complément sérique et la béta-IC globuline sont abaissés et restent au même niveau 3 mois après.

Observation N° 13 : ZOU... F. 16 ans

Entre dans le service le 21 Juin 1971 pour protéinurie, perturbation du compte d'Addis et tendance au syndrome néphrotique, ces examens ayant été effectués devant des oedèmes de la face et des membres inférieurs.

Biologie :

- Protéinurie 2 g
- Compte d'Addis hématurie et leucocytes
- Urée sanguine 0,86 g
- Créatininémie 1,6 mg p 100
- Clearance Créat. 30 ml/mn
- Recherche des cellules L. E. : positive

	30/6	7/7
- C' total sérique	50	125
- Béta-IC globuline	100	110

Il y a discordance entre les résultats du dosage du complément sérique à 8 jours d'intervalle alors que le taux de béta-IC globuline se maintient à un niveau légèrement abaissé.

Biopsie :

"Epaississement capillaire segmentaire, thrombose fibrinoïde partielle. Prolifération épithéliale". Aspect caractéristique d'un Lupus.

Traitement :

- Corticoïdes
- Anti-inflammatoires

Observation n° 14 : BOU... H. 32 ans

Janvier 1969 : découverte d'une néphropathie glomérulaire à la suite d'une angine : protéinurie : 8 g/l et clearance de la créatinine 66 ml/mn/

Traitement : Extencilline et anti-inflammatoires.

Aout 1969 : devant la persistance des signes urinaires on fait la biopsie:

" Signes de glomérulite aigüe d'intensité moyenne mais associée à des lésions vasculaires sévères".

Traitement : On remplace les anti-inflammatoires par le Chloraminophène.

Février 1970 : examens satisfaisants

- Protéinurie	0	g
- Urée sanguine	0,4	g
- Clearance créat.	90	ml/mn

Mai 1970 : Petite reprise de la protéinurie ; le traitement est continué.

Décembre 1970 : Biologie :

- Protéinurie	0	
- Addis	normal	
- fonction rénale normale		
- V.S. normale		
- C' total sérique	135,5 UC'H_{50}	le 2/12/70
- Béta-IC globuline	125 mg/100 ml	
- C' total urinaire	0	

Observation :

Les résultats du dosage du complément total sérique et de la béta-IC globuline sont normaux, mais il faut noter que ces dosages ont été effectués près de deux ans après le début de la maladie qui paraissait totalement stabilisée.

Observation n° 15 : BOU... L. 60 ans

Malade hospitalisé en Mars 1970 pour des oedèmes des membres inférieurs avec une albuminerie à 4 g/l. Une biopsie effectuée à Toulouse à cette époque avait conclu à une "glomérulopathie proliférative (prolifé-

ration mésangiale).

Une nouvelle biopsie à Bordeaux (en avril) avait montré des images séquellaires de glomérulonéphrite aigüe. Pas d'aspect indiquant une évolution vers la glomérulonéphrite chronique.

Juin 1970 : après 3 mois de traitement au chloraminophène, il existe toujours une altération fonctionnelle.

Nouveau traitement : - Cortancyl
- Azathioprine

Avril 1971: Entre dans le service pour faire le point de la situation après un an de traitement par les corticoïdes et les immunodépresseurs. Situation favorable.

Biologie :

- Protéinurie et Addis normaux
- Urée sanguine 0,45 g
- Créatininémie 1,52 mg/100
- Pas de syndrome néphrotique
- C' total sérique 148, 1 UC'H$_{50}$) le 21/4/71
- Béta-IC globuline 140 mg/100 ml)

En conclusion : la pathologie rénale est stabilisée, le complément sérique et la béta-IC globuline ont un taux normal.

Observation n° 16 : COH... M. 29 ans

Malade qui entre dans le service pour exploration d'une protéinurie.

Biologie :

Date	8/12
Protéinurie	0,8
Urée urinaire	15
Urée sanguine	0,35
Créatininémie	1,40
Clearance Créat.	97
C' total sérique	86
Béta-IC globuline	140
C' total urinaire	0,28

Biopsie :
"Glomérulonéphrite inter capillaire probable avec collagénisation des axes mésangiaux".

Nous avons à faire à des lésions bénignes mais anciennes ce qui correspond à cette protéinurie permanente et isolée. L'ancienneté de cette néphropathie n'incite pas à entreprendre une thérapeutique de caractère étiologique. Ce sont des lésions séquellaires stables.

Le complément total sérique est abaissé mais la béta-IC globuline se maintient à un taux normal. De plus on note une légère élimination urinaire de complément total.

Observation n° 17 : DEC... C. 15 ans

Ce malade présente en Avril 1969 une forte protéinurie à la suite d'un syndrome infectieux. Une biopsie effectuée à cette époque, révèle une "Glomérulonéphrite proliférative sévère". Traitée pendant 3 mois au chloraminophène la néphropathie n'est pas modifiée. Une association Cortancyl-Imurel est continuée jusqu'en Novembre 1970 date à laquelle il entre dans le service pour des examens.

Biologie :

- Protéinurie	5	g/l	
- Urée sanguine	0,25	g	
- Créatininémie	1,20	mg/100	
- C' total sérique	173,9	$UC'H_{50}$	le 4/11/70
- Béta-IC globuline	185	mg/100 ml	
- C' total urinaire	0		

Conclusion : Aucun résultat positif n'ayant été obtenu, on remplace la thérapeutique instaurée par un traitement symptomatique.
Le complément sérique et la béta-IC globuline sont très élevés.
Un contrôle en septembre 1971 montre une situation non évolutive.

Observation n° 18 : DUP... A. 22 ans

Entre dans le service pour exploration de sa fonction rénale car il présente une protéinurie depuis 2 ans.

Clinique : pas de trouble de sa fonction rénale
pas d'anomalie lipido-protidique
pas de complication cardio vasculaires

Biologie :

Protéinurie	0,48	g	
- Urée urinaire	8	g	
- Urée sanguine	0,50	g	
- Créatininémie	1,20	mg p 100	
- Clearance créat.	82	ml/mn	
- C' total sérique	105	$UC'H_{50}$	le 22/9/71
- Béta-IC globuline	95	mg/100 ml	

Le complément sérique est légèrement abaissé alors que le taux de béta-IC globuline l'est plus nettement.

Biopsie :

"Glomérulonéphrite surtout endo-capillaire de type mésangiale mais avec une petite participation épithéliale".
Ces lésions apparaissent d'installation récente.

Observation n° 19 : JAU... J. 24 ans

A la suite d'une angine en Juin 1970 on découvre chez lui une protéinurie supérieure à 1 gramme par litre. Le diagnostic de glomérulonéphrite aigüe est fait. Trois mois après la situation n'est guère modifiée. Il entre alors dans le service pour une biopsie rénale.

Biologie :

- Protéinurie	1,30	g
- Urée sanguine	0,20	g
- Créatininémie	normale	
- Protides	60	g
- Lipides	5,4	g
- Cholestérol	1,72	g
- C'total sérique	126,5	$UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline	non dosée	
- C' total urinaire	0	

Biopsie : (septembre 70)

"Glomérulonéphrite intra-capillaire pariéto-proliférative. Ce type correspond à une glomérulonéphrite aigüe en voie de régression partielle mais restant encore active".

Traitement :

-Cortancyl
- Azathioprine

Nouveau Bilan en Janvier 1971

Clinique : - Bon état général
- Quelques signes d'hypercoticisme

Biologie :

- Protéinurie	1	g	
- Fonction rénale	normale		
- C' total sérique	133,3	$UC'H_{50}$	le 21/4/71
- Béta-IC globuline	155	mg/100 ml	
- C' total urinaire	0		

Traitement :

- Cortancyl
- Azathioprine

Les taux de complément sérique et de béta-IC globuline sont normaux.

Observation n° 20 : MAS...P. 18 ans

Hospitalisée pour une protéinurie à 4,5 grammes découverte au décours de plusieurs angines au cours de l'hiver 70-71. Elle présenta

alors des oedèmes volumineux et une protéinurie allant jusqu'à 28 grammes en Avril. Traitée au Rixapen, secondairement les oedèmes disparaissent et la protéinurie descend à 1,50 gramme.

Mai 1971

Clinique : - Bon état général
- Pas d'oedèmes
- Fonction rénale altérée

Biologie :

Date	12/5	21/5	28/6	22/9
Protéinurie	5,9	4,5		
Urée urinaire	16	7,5		
Urée sanguine	0,42	0,36		
Créatininémie	1,5	1,3	1,35	
Clearance créat.	28	51,2	44,5	
C'total sérique	55,5			67,8
Béta-IC globuline	125			150

Biopsie :
"Glomérulonéphrite mixte endo-capillaire de type mésangial mais surtout épithéliale extra capillaire importante : ce dernier type de lésion possédant un caractère péjoratif".

Traitement :
- Extencilline
- Cortancyl
- Azathioprine

En Mai, le taux de complément sérique est très abaissé alors que le taux de béta-IC globuline ne l'est que très légèrement. Quatre mois plus tard, le taux de complément a légèrement augmenté mais toujours très bas alors que la valeur de la béta-IC globuline est devenue normale.

Observation n° 21 : MOR...A. 30 ans

Entre dans le service pour bilan d'une protéinurie décelée depuis un mois.

Biologie :
- Protéinurie 1,8 g
- Addis incomptable
- Urée sanguine 0,38 g
- Créatininémie 1 mg p 100

- Clearance créat. 66 ml/mn
- C' total sérique 130 UC'H_{50}) le 12/5
- Béta-IC globuline 120 mg/100 ml)

Biopsie :

"Glomérulonéphrite mixte endo-capillaire de type mésangial extra capillaire avec prolifération cellulaire épithéliale ; pas de tendance à la fibrose".

Conclusion :

Glomérulonéphrite relativement récente avec des lésions épithéliales.
Les taux de complément et de béta-IC globuline sont sensiblement normaux.

Observation n° 22 : PER... B. 16 ans

Glomérulonéphrite aigüe poststreptococcique (A.S.L. à 960) vers septembre 1969 et dont les signes s'étaient rapidement amendés mais qui revient dans le service pour une nouvelle protéinurie et une fonction rénale anormale (clearance de la créatinine 50 ml).

Biologie :

- C' total sérique 145 UC'H_{50}) le 7/9/70
- Béta-IC globuline 114 mg/100 ml)

Biopsie : Octobre 1970

"Glomérulonéphrite endo-capillaire pariéto-proliférative avec tendance à la lobulation ; petite participation épithéliale extra-capillaire. Lésions assez évolutives plus sévères qu'on pouvait le penser".

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine

Janvier 1971

Situation qui a évolué favorablement malgré les lésions sévères.

Biologie :

- Protéinurie nulle
- Fonction rénale normale
- Pas de syndrome néphrotique

Mai 1971

- C' total sérique 130 UC'H_{50}) le 12/5/71
- Béta-IC globuline 95 mg/100 ml)

On note un taux de complément sérique normal et qui se maintient 7 mois après alors que le taux de béta-IC globuline reste dans les deux cas légèrement abaissé.

Observation n° 23 : POR... M.A. 21 ans

Cette jeune fille a fait en avril 1970 une angine et quelques

semaines plus tard s'installaïent des oedèmes et une protéinurie importante. Cette maladie a été considérée comme une néphrite aigüe post streptococcique et traitée par antibiotiques.

Au bout de 2 mois les symptomes subsistent. Un premier séjour dans le service a lieu en juin 70.

Biologie :

- Protéinurie	1	g/l
- Addis	normal	
- Urée sanguine	0,20	g
- Créatininémie	1,22	mg/100
- A.S.L.O.	240	

Amygdaléctomie

Traitement :

- Extencilline pendant 15 jours
- Anti-inflammatoire

Octobre 1970 nouveau séjour pour contrôle

Clinique : - excellent
- tension artérielle normale

Biologie :

- Protéinurie	0,06	g	
- Addis	normal		
- Urée sanguine	0,30	g	
- Créatininémie	1,35	mg/100	
- A.S.L.O.	120		
- C' total sérique	114	UC'H$_{50}$	le 21/12/70
- Béta-IC globuline	146	mg/100 ml	
- C' total urinaire	0		

Conclusion :

Affection stabilisée. Les dosages de complément sérique et de béta-IC globuline ont été effectués alors que la néphropathie s'était amendée.

Observation n° 24 : POU... A. 25 ans

Présente en Avril 1968 un syndrome néphrotique avec une forte protéinurie à 14 g/L. Une amélioration est obtenue par les corticoïdes mais ce syndrome réapparait en Mai 1970.

Biopsie :

"Glomérulite membraneuse".

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine

Le traitement est continué et jusqu'en février la situation semble se stabiliser.

Dans les mois suivants, il semble que la situation se soit

dégradée et des examens complémentaires effectués en juillet 1971 montrent :

- Protéinurie 0,8 g
- Urée sanguine 1 g
- Créatininémie 1,07 mg p 100
- C' total sérique 128 UC'H_{50}) le 7/7/71
- Béta-IC globuline 80 mg/100 ml)

Le taux du complément sérique est normal mais celui de la béta-IC globuline est assez bas.

Observation n° 25 : REB... M. 19 ans

A présenté à la suite d'une angine une néphropathie sévère avec de volumineux oedèmes, une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique.

Biopsie :

"Hypercellularité mésangiale plus un discrète réaction épithéliale".
Glomérulite proliférative diffuse.

Traitement :

- Cortancyl
- Azathioprine

Septembre 1970

Contrôle qui montre une situation améliorée mais non stabilisée.

Avril 1971

Clinique :

- Bon état général
- Tension artérielle normale

Biologie :

- Protéinurie négligeable
- Addis normal
- Urée sanguine 0,34 g
- Créatininémie 1,20 mg/100 ml
- Le syndrome néphrotique a disparu
- C' total sérique 142 UC'H_{50}
- Béta-IC globuline 90 mg/100 ml
- C' total urinaire 0

Conclusion :

Situation modifiée dans un sens favorable
- complément sérique normal
- Béta-IC globuline un peu abaissée.

Observation n° 26 : VAR... J.P. 22 ans

A présenté en 1963 une hématurie accompagnée de protéinurie.

Cette hématurie qui a récidivé en 66 est de nouveau réapparue en septembre 1970 après une angine. Il entre dans le service en octobre 1970.

Biologie :

- Protéinurie	0,8	g	
- Urée sanguine	0,35	g	
- Créatininémie	1,35	mg p 100	
- Clearance créat.	81	ml/mn	
- A. S. L.	100	U	
- C' total sérique	133,3	$UC^{1}H_{50}$	) le 14/10/70
- Béta-IC globuline	90	mg/100 ml	)
- C' total urinaire	0		)

Conclusion :

Le diagnostic le plus vraissemblable est celui d'une glomérulonéphrite hématurique.

Le taux de complément sérique est normal et la béta-IC globuline légèrement abaissée.

Observation n° 27 : BER... C. 65 ans

Ce malade présente à la suite d'une affection pharyngée une forte protéinurie et des oedèmes en Mars 1971. Syndrome néphrotique important et augmentation de l'azotémie vers 2 grammes ce qui motive son entrée dans le service le 28 avril 1971.

Biologie :

Date	30/4	3/5
Protéinurie		5
Urée urinaire	9,5	12
Urée sanguine	2,16	1,84
Créatininémie	5,7	6,8
Clearance créat.	3,7	
C' total sérique		137,9
Béta-IC globuline		155

Biopsie :

"Lésions mésangiales discrètes avec réaction épithéliale". (comme on en voit dans les syndromes néphrotiques purs des sujets jeunes).

Observation :

Ce malade mis sous traitement par les corticoïdes voit

diminuer sa protéinurie qui disparaitra pratiquement en Juin tandis que se normalisera sa fonction rénale.

Les taux de complément et de béta-IC globuline sériques sont normaux.

Observation n° 28 : BOR... R. 58 ans

Entre dans le service pour exploration d'un syndrome néphrotique : Albumine : 8 g/l (1 novembre 70) au cours d'un lupus érythémateux chronique.

Clinique : - Présence d'oedème important.

Biologie :

Date	2/11	16/11	19/11	2/12
Protéinurie	25	1, 4		4, 5
Urée urinaire	10	4, 5		9, 5
Urée sanguine	0, 65	0, 5	0, 5	0, 7
Créatininémie	2, 25	2, 30	1, 6	1, 95
Clearance créat.	33	32	34, 4	31, 5
C' total sérique	91			123
Béta-IC globuline	165			190
C' total urinaire	1, 4			0

Biopsie :

"Atteinte mésangiale modérée".

Evolution :

En janvier 71 le syndrome néphrotique traité aux corticoïdes commence à se stabiliser pour l'être tout à fait en Mars.

On note qu'à l'entrée dans le service le complément sérique est légèrement abaissé alors que la béta-IC globuline a un taux plutôt élevé ; à noter également l'élimination urinaire. A la fin du séjour, avec l'amélioration observée, le taux de complément est redevenu normal, la béta-IC globuline se maintenant toujours à un taux élevé, il n'y a plus d'élimination urinaire.

Observation n° 29 : BOU... F. 57 ans

Malade qui a fait un premier séjour dans le service en octobre 70 pour une protéinurie persistante avec une tendance au syndrome néphrotique.

Il revient dans le service en février 71 dans une situation semblable.

Biologie :

- Protéinurie	6	g/l	
- Addis	normal		
- Urée sanguine	0,4	g	
- Créatininémie	1,8	mg/100 ml	
- Clearance créat.	83	ml/mn	
- Protides	60 g		
- Lipides	10,5	g	
- Cholestérol	3,30	g	
- C' total sérique	142,8	$UC'H_{50}$	le 3/3/71
- Béta-IC globuline	160	mg/100 ml	le 3/3/71
- C' total urinaire	0		le 3/3/71

Sous traitement aux corticoïdes et immunodépresseurs on notera en Juin une nette amélioration de sa protéinurie qui est maintenant modérée.

Biopsie :

"Hyperplasie endothéliale avec réduction de l'espace urinaire, épaississement des parois capillaires avec début de collagénisation. Pas de participation épithéliale".
Glomérulonéphrite endo-capillaire proliférative.

Observation n° 30 : CAM. .. J. 34 ans

Albuminurie importante à la suite d'une angine. Aucun antécédent rénal.

Biologie :

- Urée sanguine	0,5	g
- Créatininémie	1,60	mg p 100
- Protides	43	g/l
- Pas d'hyperlipémie		
- C' total sérique	105,2	$UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline	150	mg/100 ml

Biopsie :

"Néphropathie mixte avec réaction mésangiale et réaction épithéliale".
Lésions glomérulaires récentes et peu évolutives.

On constate que le complément sérique est légèrement abaissé et la béta-IC globuline normale.

Observation n° 31 : DUB... R. 37 ans

Traitée depuis 1969 pour une dépression mélancolique qui en avril 71 présente des oedèmes. Ces derniers font découvrir une protéinurie importante. Elle entre dans le service en Mai 1971.

Clinique :

- Tension artérielle normale.

Biologie :

- Protéinurie 5 g
- Urée sanguine 0,36 g
- Créatininémie 0,95 mg p 100
- Clearance créat. 71 ml/mn
- Protides 47 g
- Lipides 11,85 g
- Cholestérol 3,25 g
- C' total sérique 153 $UC'H_{50}$) le 12/5/71
- Béta-IC globuline 225 mg/100 ml)

Biopsie :

"Lésions glomérulaires minimes comportant une discrète réaction épithéliale".

Traitement :

- Diurétiques
- Corticoïdes

Evolution ultérieure en Juillet 1971

La protéinurie sera nulle depuis le début du traitement. Le complément et la béta-IC globuline étaient élevés.

Observation n° 32 : LAF... 4 ans

Enfant présentant un syndrome néphrotique avec antécédent de dérivation spléno-rénale.

Aucun renseignement supplémentaire.

- C' total sérique 100 $UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline 135 mg/100 ml
- C' total urinaire 0

Le complément sérique et la béta-IC globuline sont légèrement abaissés. Il n'y a pas d'élimination urinaire.

Observation n° 33 : MOU... P. 18 ans

Entre dans le service en février 70 pour une protéinurie persistante depuis aout 69 malgré un traitement aux anti-inflammatoires.

Biologie :

- Protéinurie 0,13 g
- Urée sanguine 0,4 g
- Clearance créat. 98 ml/mn

Biopsie :

"Discrètes lésions segmentaires et focales".

Traitement :

- Chloraminophène

Mai 1970 : nouveau séjour

Examens satisfaisants avec une protéinurie négligeable.

Novembre 1970 : nouveau séjour

Biologie :

- Protéinurie	0, 42	g	
- Urée sanguine	0, 4	g	
- Créatininémie	1, 70	mg/100	
- Clearance créat.	57	ml/mn	
- C' total sérique	133, 3	$UC'H_{50}$	le 4/11/70
- Béta-IC globuline	160	mg/100 ml	
- C' total urinaire	0		

Le complément sérique et la béta-IC globuline sont légèrement abaissés.

Observation n° 34 : BEL... C. 12 ans

Enfant qui fait une angine début octobre 1970 suivie 5 jours après d'oedèmes des paupières et des membres inférieurs, ce qui fait découvrir une albuminurie à 18 grammes.

Premier séjour du 29 octobre au 20 novembre 1970

Biologie :

Date	2/11	14/11	19/11
Protéinurie	4, 8	5	, 8
Urée urinaire	11	12, 5	17
Urée sanguine	0, 35	0, 8	0, 6
Créatininémie	0, 80	2, 9	, 8
Clearance créat.		21	44, 2
A. S. L.			200
C' total sérique	66, 1		72, 7
Béta-IC globuline	160		174
C' total urinaire	1, 3		1, 7

Traitement :
- Diurétiques
- Pénicilline
- Cortancyl

Deuxième séjour du 6 au 18 Janvier 1971

Biologie :

Date	8/1	13/1
Protéinurie	5	
Urée sanguine	0,2	
Créatininémie	1,25	
Clearance créat.	35,6	
C' total sérique		88,8
Béta-IC globuline		132
C' total urinaire		0

Persistante de la protéinurie conduisant à la :

Biopsie :
"Glomérulonéphrite mésangiale"

Traitement :
- Cortancyl
- Endoxan

Surveillance :
Le 31 Mars 1971
- C' total sérique 142,8 $UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline 160 mg/100 ml

Le 2 avril 1971
L'état s'est considérablement amélioré sous l'effet du traitment. Disparition de la protéinurie.

Observation :
Le taux de complément sérique s'est trouvé très abaissé dès le début lors du premier séjour alors que le taux de béta-IC globuline était normal voire élevé. Il a commencé à remonter vers la mi-janvier pour se retrouver à une valeur normale fin mars. Les premiers dosages avaient fait apparaître également une élimination urinaire de complément qui a disparu au mois de janvier.

Observation n° 35 : DEH... J.L. 13 ans 1/2

Ce jeune garçon a présenté en 1966 un syndrome néphrotique avec une protéinurie à 10 grammes qui fut traitée au corticoïdes et parut guérir totalement.
5 ans plus tard, au décours d'une angine, il présente une néphropathie glomérulaire aigüe avec altération fonctionnelle sévère.

Biologie :

Date	16/1	20/1	3/2	10/2	18/2	3/3	10/3
Protéinurie	10	4	3	sang	12	20	sang
Urée urinaire	12,5	13	16	14	14,5	11	
Urée sanguine	1,25	0,55	1,2	1,5	1,58	0,85	
Créatininémie	2,05	1,7	1,55	2,3	2,65	2,7	1,3
Clearance créat			51			31,4	38,7
C' total sérique		76,1	66,6	80		45	66,6
Béta-IC globuline		130	125	115		140	110
C' total urinaire		0	/	0		0	/

Biopsie :

"Hyperplasie épithéliale modérée".

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine
- Héparine en I. V.

Secondairement, guérison en un an.

A noter de bout en bout le taux de complément sérique abaissé avec une béta-IC globuline normale ou légèrement abaissée. Pas d'élimination urinaire de complément.

Observation n° 36 : DAV... M. T. 20 ans

Malade qui entre dans le service le 12 février 1971 pour une protéinurie persistante après une césarienne pratiquée 3 semaines auparavant.

La clinique est normale.

Biologie :

- Protéinurie variable 9 ; 0,9 ; 6 ; 4 ; grammes/l
- Addis normal
- Urée sanguine 0,42 g
- Créatininémie 1,26 mg/100
- C' total sérique 148,1 UC'H$_{50}$ } le 17/2/71
- Béta-IC globuline 210 mg/100 ml }

Conclusion :

Protéinurie qui persiste à la suite d'une néphropathie gravidique. Le complément et la béta-IC globuline sériques sont plutôt élevés.

Observation n° 37 : SOS... A. 37 ans

Entre dans le service pour une hématurie persistante et une légère protéinurie : 0,8 g/l.

Biologie :

Date	19/4	30/4
Protéinurie	0,8	sang
Urée urinaire	20	11,5
Urée sanguine	0,34	0,39
Créatininémie	1	
Clearance créat.	90	
C' total sérique		133,3
Béta-IC globuline		170
C' total urinaire		0,3

Conclusion : hématurie de cause inconnue

Le complément et la béta-IC globuline sériques sont légèrement élevés ; de plus, petite déperdition urinaire de complément.

Biopsie :

"Lésions minimales des glomérules : on n'a pas l'impression que les lésions minimes observées au niveau de ce prélèvement soient suffisantes pour expliquer cette hématurie".

Observation n° 38 : TOU... P. 21 ans

A présenté une insuffisance rénale aigüe en 1969 au cours d'un syndrome infectieux. Son état à nécessité deux passages au rein artificiel. Etiologie non précisée. Traitée à l'Extencilline à raison d'une injection tous les 15 jours la protéinurie devient négligeable en février 1970.

Elle revient dans le service en décembre 70 pour une nouvelle hématurie.

Biologie :

- Protéinurie 0,96 g
- Urée sanguine 0,30 g
- Créatininémie 1,50 mg p 100
- Clearance créat. 47 ml/mn
- Pas de syndrome néphrotique
- C' total sérique 125 $UC'H_{50}$
- Béta-IC globuline 145 mg/100 ml

Biopsie :

"Glomérulonéphrite focale. Absence de signes indiquant une spécificité lésionnelle. Participation inflammatoire interstitielle nette".

Complément sérique et béta-IC globuline sont normaux.

Observation n° 39 : TEX... R. 46 ans

Malade qui a présenté un syndrome néphrotique en avril 70. Entre dix mois après dans le service pour une biopsie rénale.

Biologie :

- Protéinurie	5	g
- Urée sanguine	0,35	g
- Créatininémie	1,65	mg p 100
- Protides	60	g/l
- Lipides	2	g/l
- Cholestérol	2,98	g/l

	27/1/71	10/2/71
- C' total sérique	121,2	181
- Béta-IC globuline	160	160
- C' total urinaire	/	0

Biopsie :

"Absence de remaniements majeurs du parenchyme rénal examiné. Quelques lésions d'endartérite fibreuse banale".

Conclusion :

Le syndrome néphrotique paraissait pur avec une fonction rénale normale.

Evolution :

La protéinurie a rapidement diminué sous les corticoïdes. Il sort du service avec du Cortancyl et un régime sans sel.

Pendant son séjour, le complément sérique et la béta-IC globuline sont normaux.

Observation n° 40 : DEL... A. 38 ans

Premier séjour dans le service en Avril 70 pour une néphropathie sévère ayant succédé à un syndrome infectieux avec épanchement pleural. Une biopsie effectuée à ce moment là indique : "Glomérulonéphrite lobulaire typique".

Alors que le malade est traité par l'association : 20 mg de prednisone, 100 mg d'azathioprine, on constate l'évolution suivante.:

Décembre 1970

Biologie :

- Protéinurie 1,4 g
- Urée 0,35 g
- Clearance créat. 40 ml
- C' total sérique anti-complémentaire) le 9/12/70
- Béta-IC globuline 110 mg/ 100ml)
- C' total urinaire 0)

10 Mars 1971

Biologie :

- Protéinurie inférieure à 1 g/l
- Urée sanguine 0,5 g
- Créatininémie 1,8 mg/100
- Clearance créat. 46 ml/mn

12 Juillet 1971

Biologie :

- Protéinurie 1 g
- Urée sanguine 0,44 g
- Créatininémie 1,05 mg/100
- Clearance créat. 61 ml/mn
- Pas de syndrome néphrotique
- C' total sérique : anti-complémentaire) le 7/7/71
- Béta-IC globuline 125 mg/100 ml)

Donc amélioration de la fonction rénale.

Le complément sérique n'a pu être évalué, le sérum étant anti-complémentaire. Par contre, la béta-IC globuline un peu abaissée en décembre est légèrement remontée en juillet.

Observation n° 41 : FAR... L. 63 ans

Entre dans le service le 21 janvier 1971 à la suite de la mise en évidence d'une insuffisance rénale apparue au décours de douleurs articulaires et d'un purpura.

Clinique :

- Etat général altéré
- Arthralgies et pétéchies au niveau des membres inférieurs
- Pas de syndrome néphrotique
- diurèse normale

Biologie :

Date	22/1	25/1	28/1
Protéinurie	sang	sang	
Urée urinaire	13	19	12
Urée sanguine	3,2	2,1	0,96

Biologie (suite)

Créatininémie	2,6	6	
Clearance créat.	12	12,3	
C¹ total sérique			88,8
Béta-IC globuline			135
C¹ total urinaire			0

Traitement :

Dès le 6 Février on le met au Cortancyl. La situation s'est améliorée lentement. Le purpura a disparu, l'état général est devenu meilleur.

Complément et béta-IC globuline étaient légèrement abaissés.

Observation n° 42 : GOU... H. 42 ans

En janvier 1971 ce malade fait une angine qui est suivie quelques jours plus tard de douleurs articulaires et de troubles digestifs. Il est hospitalisé à Rochefort avec un état général médiocre amélioré par un traitement symptomatique. A. S. L. : 1 250 U

Le 4 février il présente un purpura des membres inférieurs.

Biologie :

- Urée sanguine 0,4 à 0,5 g
- Créatininémie 1,80 mg p 100
- Clearance créat. 48 ml/mn
- Pas de syndrome néphrotique
- A. S. L. 640 U
- C¹ total sérique 133,3 UC¹H$_{50}$) le 3/3/71
- Béta-IC globuline 160 mg/100 ml)

Hypothèse retenue : Purpura post infectieux en rapport avec l'angine initiale.

Le complément total et la béta-IC globuline sériques sont normaux.

Observation n° 43 : FIA... A. 45 ans

Malade qui présente depuis 1969 une protéinurie et des oedèmes intermittents. Entre dans le service en novembre 1970.

Biologie :

- Protéinurie 6,5 g
- Urée sanguine 0,30 g

- Créatininémie 1,10 mg/100
- Augmentation des alpha 2 et béta globulines sériques
- C' total sérique 121,2 UC'H$_{50}$)
- Béta-IC globuline 188 mg/100 ml) le 4/11/70
- C' total urinaire 0)

Biopsie :

"Glomérulonéphrite extra-membraneuse".

Traitement :

- Corticoïdes
- Azathioprine
- Régime sans sel

Mars 1971 : Situation biologique inchangée

Juillet 1971 :Nouvelle hospitalisation

Biologie :

- Protéinurie 4 g
- Urée sanguine 0,5 g
- Créatininémie 1,2 mg/100
- Clearance créat. 78 ml/mn
- Protides 39 g
- Lipides 19 g
- Cholestérol 5,16 g
- C'total sérique 143 UC'H$_{50}$)
- Béta-IC globuline 160 mg/100 ml) le 7/7/71

Persistance du syndrome néphrotique mais pas d'altération fonctionnelle rénale.

Le complément sérique et la béta-IC globuline sont toujours normaux.

Septembre 1971 : Surveillance : état stationnaire.

Les deux dernières observations qui suivent présentent un intérêt supplémentaire du fait que le taux du complément et de sa fraction C'3 ont pu être suivis au cours d'affections ayant nécessité des néphréctomies et que l'on a pu doser les variations avant et après ces interventions ce qui est significatif.

Observation n° 44 : GLE... C. 8 ans

Aout 1970 : Cet enfant fait une angine suivie d'oedèmes des membres inférieurs faisant découvrir une forte protéinurie : 12 g.

Clinique :

- Peu d'action de la thérapeutique immunodépressive
- Ebauche d'un syndrome néphrotique
- Absence d'hypertension artérielle

Biopsie :

"Glomérulite mixte endo et extra capillaire extrèmement

avancée et ne laissant que très peu d'espoir de récupération".

Octobre 1970 : séjour dans le service

Clinique :
- Oedèmes
- Oligurie
- Azotémie ascendante
- Hémodialyse itérative

Traitement :
- Cortancyl
- Azathioprine
- Héparine

Binéphrectomie le 29 Décembre

Dosages du complément

Date	14/10/70	4/11/70 (binéphrectomie)	13/1/71	10/3/71
C' total sérique	47,3	27,5	106,6	39,6
Béta-IC globuline	20	36	68	50

Nous constatons que le complément sérique, considérablement abaissé, est retourné à la normale aussitôt après la binéphrectomie. La béta-IC globuline a suivi à peu près la même évolution, mais elle n'est remonté que très légèrement après la binéphrectomie.

Observation n° 45 : MON...F. 14 ans

Au décours d'une angine présente des oedèmes, des vomissements et une protéinurie de 8 à 16 grammes par litre A.S.L. 780 U.

Le diagnostic de glomérulonéphrite aigue est posé. Elle est alors traitée à l'Extencilline avec un régime sans sel.

Elle revient alors dans le service car l'évolution n'est pas favorable : Octobre 1970

Biologie :
- Urée sanguine 1,5 à 2 g
- Créatininémie 5 à 6 mg p 100

Biopsie :
"Glomérulonéphrite chronique lobulaire aggravée parvenue pratiquement au stade de la glomérulonéphrite scléreuse. Participation interstitielle nette".

Traitement :
- Immunodépresseurs

- Cortancyl
- Héparine

Son état continue de se détériorer.

Nouvelle biopsie :

"Desctruction totale des structures tissulaires du rein".

Binéphrectomie le 12 février 1971

Dosages du complément et de la béta-IC globuline :

Binéphréctomie le 12/2

Date	14/10	18/11	9/12	13/1	12/2	16/2	17/2	10/3
C¹ total sérique	126,9	102,5	89	80	71,4	121,2	142,8	108,1
Béta-IC globuline	180	155	110	88	80	110	120	105
C¹ total urinaire	0	0	1,4	/	/	/	/	/

Nous constatons que le complément sérique abaissé avant la binéphréctomie est remonté au dessus la valeur normale aussitôt l'opération (5 jours après : $C^1s = 142,8\ UC^1H_{50}$. La béta-IC globuline suit également la même évolution touten ne remontant par tout à fait à une valeur normale. (cf. courbe ci-dessous).

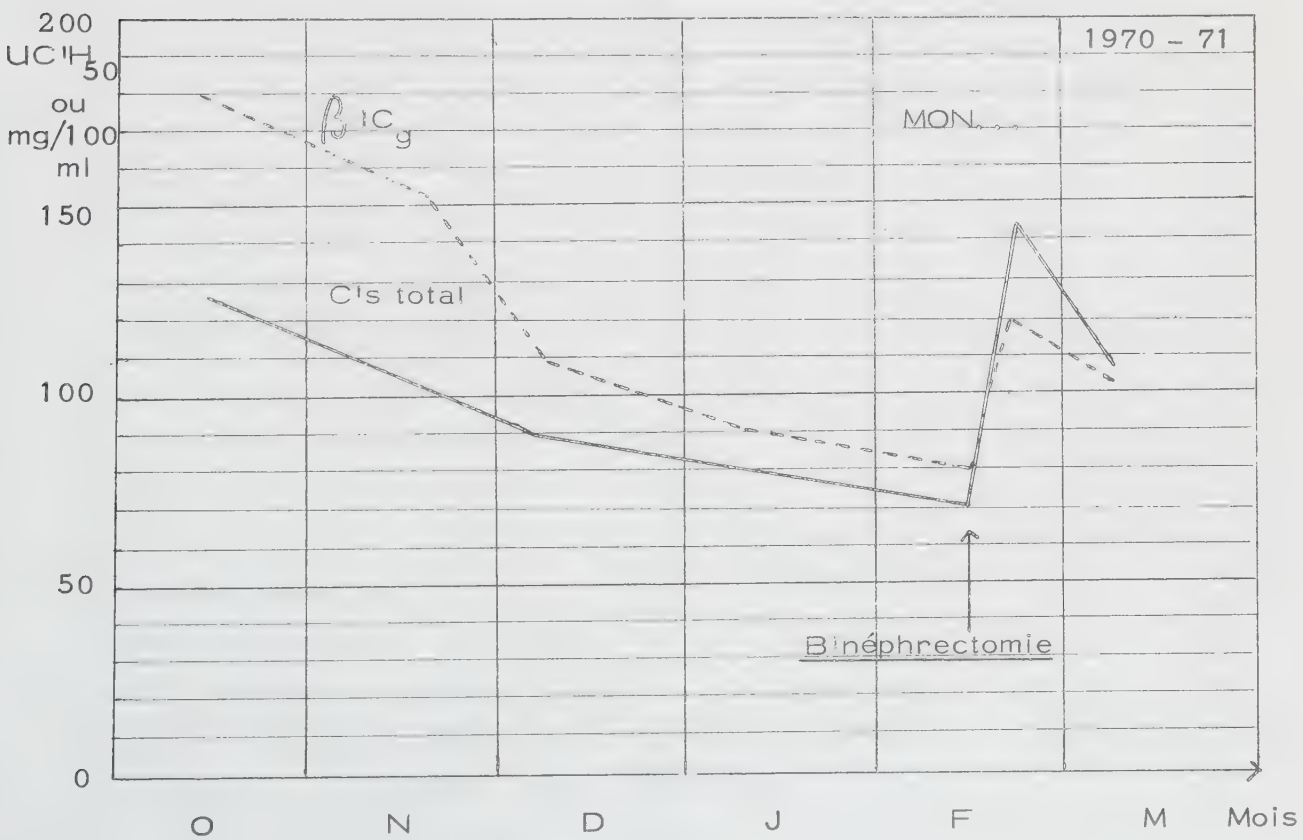


TABLEAU I

Valeurs du complément total sérique, de la béta-IC globuline et de la complémenturie au cours des observations de néphropathies glomérulaires selon le moment du premier prélèvement par rapport au début apparent de la maladie.

	Obs.	C' total sérique	Béta-IC globuline	C' total urinaire
Dans les trois premiers mois	5	57	61	0
	7	121,2	132	
	8	26,6	30	
	10	88	85	
	11	80	105	
	13	50	100	
	27	137,9	155	
	28	91	164	1,4
	30	103,2	150	
	31	153	225	
	34	66,1	160	1,3
	35	76,1	180	0
	36	148,1	210	
	41	88,8	135	0
	42	133,3	160	
	44	47,3	20	
	45	126,9	180	0
Entre le 3 ème et le 6 ème mois	1	93	100	
	12	64,9	75	
	19	126,5	/	0
	20	55,5	125	
	29	142,8	160	0
	40	anti C'	110	0
Entre le 6 ème et le 12 ème mois	3	121,2	115	
	9	109	135	
	23	114	146	0
	39	121,2	160	

TABLEAU I (suite)

	Obs.	C¹ total sérique	Béta-IC globuline	C¹ total Urinaire
A près le 12 ème mois	2	55, 5	86	
	4	74	96	
	6	80	85	0
	14	135	125	0
	15	148, 1	140	
	17	173, 9	185	0
	18	105	95	
	22	145	114	
	24	128	80	
	25	142	90	0
	26	133, 3	90	0
	33	133, 3	160	0
	38	125	145	
	43	121, 2	188	0

TABLEAU II

Valeurs du complément total sérique, de la béta-IC globuline et de la complémenturie au cours des observations de néphropathies glomérulaires selon l'aspect histologique.

(Seuls 35 malades ont subi une biopsie permettant cette classification).

Biopsie	Obs.	C' total sérique	Béta-IC globuline	C'total urinaire
Lésions glomérulaires minimes	31	153	225	
	37	133,3	170	0,3
Néphropathies glomérulaires endocapillaires et mésangiales	2	55,5	86	
	3	121,2	115	
	4	74	96	
	7	121,2	132	
	14	135	125	0
	15	148,1	140	
	16	86	140	0.28
	24	128	80	
	25	142	90	0
	27	137,9	155	
	28	91	164	1,4
	29	142,8	160	0
	34	66,1	160	1,3
Néphropathies pariéto prolifératives et lobulaires	6	80	85	
	12	64,9	75	
	17	173,9	185	0
	19	126,5	/	0
	22	145	114	
	40	anti C'	110	0
Néphropathies mixtes endo et extra capillaires	9	109	135	
	18	105	95	
	20	55,5	125	
	21	130	120	
	31	153	225	

TABLEAU II (suite)

Biopsie	Obs.	C1 total sérique	Béta-IC globuline	C1 total urinaire
Néphropathies extra capillaires	1	93	100	
	10	88	85	
	11	80	105	
	35	76,1	130	0
	44	47,3	20	
	45	89	110	1,4
Néphropathies focales et segmentaires	33	133,3	160	
	38	125	145	
Néphropathies extra membraneuse	43	121,2	188	0

TABLEAU III

Evolution du complément et de la béta-IC globuline sériques au cours de 14 de nos observations selon l'évolution de la protéinurie.

Protéinurie	Obs.	C'1s total	Béta-IC G	C' 1 u total	Date
Guérison	1	93	100		27/4
		129	125		7/5
	22	145	114		7/9/70
		130	95		12/5/71
	28	91	164	1,4	2/11
		123	190	0	2/12
	34	66,1	160	1,3	2/11
		72,7	174	1,7	19/11
		88,8	132	0	13/1
		142,8	160		31/3
Amélioration	12	64,9	75		8/6
		60	70		7/7
		54,1	70		15/7
	19	126,5	/		15/6/70
		133,3	155	0	21/4/71
	35	76,1	130	0	16/1
		66,6	125		3/2
		80	115	0	10/2
		45	140	0	3/3
		66,6	110		10/3
	39	121,2	160		21/1
		181	160	0	10/2
	40	anti C'1	110	0	9/12
		anti C'1	125		7/7
Persistance	5	57	61	0	3/1
		51,3	60	0	2/2
		60	72	0	23/3

TABLEAU III (suite)

Protéinurie	Obs.	C'1s total	béta-IC G	C'1u total	Date
	20	55,5	125		12/5
		67,8	150		22/9
	43	121,2	188	0	4/11
		143	160		7/7
	44	47,3	20		14/10
		27,5	36		4/11
		106,6	68		13/1
		39,6	50		10/3
	45	126,9	180	0	14/10
		102,5	155	0	18/11
		89	110	1,4	9/12
		80	88		13/1
		71,4	80		12/2
		121,2	110		16/2
		142,8	120		17/2
		108,1	105		10/3

CONCLUSION DU CHAPITRE III

A la lecture des résultats obtenus dans les glomérulopathies nous constatons d'abord que lorsque le prélèvement a été effectué dans les trois premiers mois de la maladie 9 personnes sur les 17 observées présentent un taux de complément nettement abaissé, la béta-IC globuline suivant l'évolution du complément total à l'exception de deux cas qui présentent une valeur normale de C'3 (Observations n° 34 et 35).

Entre le troisième et le sixième mois, 4 sujets sur 6 présentent des taux de complément et de C'3 abaissés.

Entre le sixième et le douzième mois, les cas observés présentent des taux sensiblement normaux.

Enfin, dans les observations ayant eu lieu après un an de maladie, 3 cas seulement sur 14 présentent des valeurs de C' total et de C'3 nettement abaissées.

Il faut noter que les périodes auxquelles ont été effectués les prélèvements sont classées par rapport au début apparent de la maladie, le début exact n'étant pas toujours facile à déterminer.

Il semble cependant qu'avec le temps le complément sérique et la fraction C'3 retrouvent le plus souvent leur valeur normale quelle que soit l'évolution clinique.

Une classification des observations en fonction de l'aspect histologique nous permet de faire les constatations suivantes : (tableau 2).

- Lésions minimes : Les 2 cas étudiés ne présentent pas de baisse de complément malgré une petite déperdition urinaire pour l'observation n° 37.

- Néphropathies glomérulaires endocapillaires et mésangiales
  5 cas sur 13 présentent une baisse notable de complément mais 3 d'entre eux possèdent une béta-IC globuline normale tout en présentant une petite élimination urinaire de complément total.

- Néphropathies pariéto-prolifératives et lobulaires
  2 cas sur 6 présentent une baisse assez nette de complément et de béta-IC globuline sériques.

- Néphropathies mixtes endo et extra capillaires
  Sur 5 observations, une seule présente un complément total abaissé, mais sa fraction C'3 ne l'est que très légèrement.

- Néphropathies extra capillaires
  Les 6 cas observés présentent un taux de complément total abaissé, la fraction C'3 suivant généralement la même évolution. Un des sujets présente une élimination urinaire.

- Néphropathies focales et segmentaires

Les deux cas observés présentent des valeurs normales de C^1 total et de C^13.

- Néphropathie extra membraneuse.
Le seul cas observé présente également des valeurs normales.

Nous avons eu la possibilité d'effectuer deux ou plusieurs prélèvements chez 14 de nos malades, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de leur taux de complément et de C^13 en fonction de l'évolution de leur protéinurie : tableau 3.

- Lorsque la protéinurie devient nulle (4 cas), nous constatons que les valeurs de C^1 et de C^13 qui étaient abaissées au départ, reviennent à un niveau normal avec la guérison et les déperditions urinaires éventuelles cessent alors.

- Lorsque nous ne notons qu'une amélioration de la protéinurie sans qu'elle disparaisse complètement, les taux abaissés au départ restent sensiblement à leur niveau initial et les valeurs normales continuent de l'être.

- Lorsque la protéinurie persiste, les valeurs abaissées se maintiennent à leur niveau initial, par contre si les valeurs étaient normales elles se maintiennent à ce niveau.

- Pour les deux dernières observations (44 et 45) les taux de C^1 et de C^13, abaissés à la période aigüe de leur maladie sont remontés à la suite d'une binéphrectomie. Il semble que ces valeurs aient ensuite eu tendance à redescendre par suite peut être de leurs passages successifs en dialyse itérative.

Il semble difficile d'extrapoler les résultats obtenus mais il apparait cependant nettement que le complément sérique et sa fraction C^13 sont le plus souvent abaissés dans les premières semaines de la maladie glomérulaire et que la nature des lésions histologiques soit en rapport avec ces diminutions de la complémentémie.

Il est également important de noter, qu'une évolution favorable de la maladie est accompagnée d'une normalisation des valeurs sériques du complément total et de sa fraction C^13 mais peut être pas aussi rapidement que le signalent certains auteurs.

CHAPITRE QUATRIEME

LE COMPLEMENT CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX

Le problème immunologique demeurant toujours le plus préoccupant chez les sujets soumis à une transplantation, nous avons pensé que le dosage du complément et de la béta-IC globuline serait peut être un élément de surveillance intéressant.

15 transplantés ont été suivis régulièrement du mois de septembre 1970 au mois de septembre 1971. Tous ces sujets à l'exception de l'un d'entre eux avaient reçu un rein de cadavre.

Le traitement immunodépresseur a été assez stéréotypé, il a consisté en :

- Globulines anti lymphocytaires :
  5 ml, 1 fois par jour pendant les semaines suivant la transplantation
- Azathioprine :
  3 mg/kg si la tolérance hématologique le permettait.
- Prednisone :
  moins de 0,5 mg/kg, les doses moyennes d'entretien étant de 15 mg/24 heures.

La surveillance du greffon se fait par les dosages :

- de l'urée sanguine et urinaire
- de la créatininémie
- de la protéinurie
- de la natriurèse

) Toutes les semaines

- des anticorps humoraux tous les mois

OBSERVATION N° 1

REN... G.

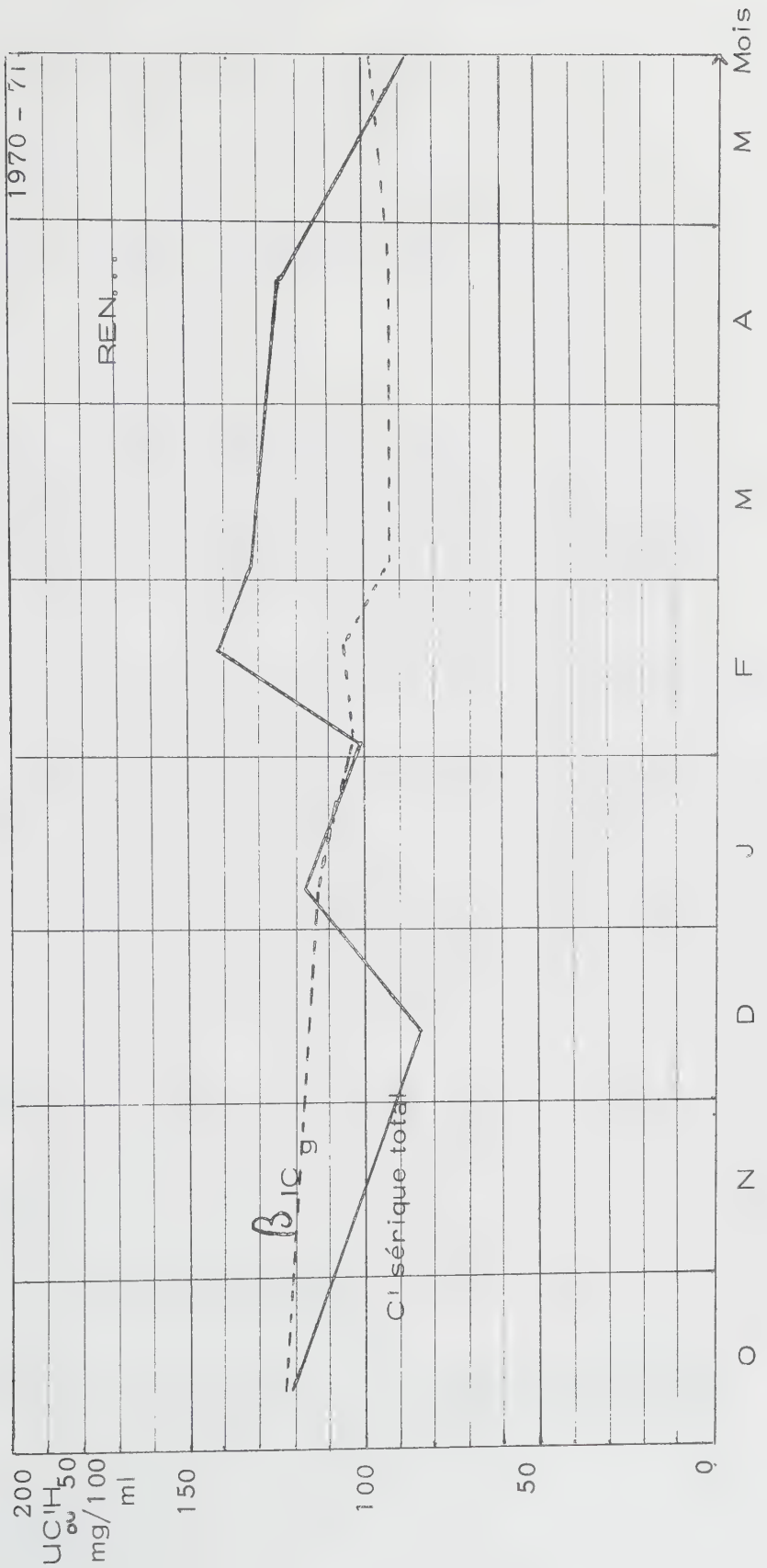
- Glomérulonéphrite chronique
- Drainage lymphatique en Mars 1969
- Transplantation avec un rein de cadavre le 4 avril 69
- Evolution satisfaisante, sans problème immunologique ou infectieux particulier.

Surveillance biologique :

Date	14/10	9/12	6/1	3/2	17/2	3/3
Urée sanguine	0,40	0,35	0,40	0,30	0,40	0,60
Créatininémie	1,85	1,50	1,70	1,60	1,48	1,65
C' total sérique	121,2	86,8	118	100	142,8	133
Béta-IC globuline	122	115	115	100	105	95

Date	21/4	9/6	30/8
C' total sérique	125	87	125
Béta-IC g	95	100	120

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques (ci dessous).


1970 - 71
REN...
β_{1C} g
Cl sérique total
UC^{1}H$_{50}$ ou mg/100 ml
200
150
100
50
0
O
N
D
J
F
M
A
M
Mois

OBSERVATION N° 2

DUP... M. 20 ans

-Reflux vésico uréteral bilatéral. Hypoplasie rénale.

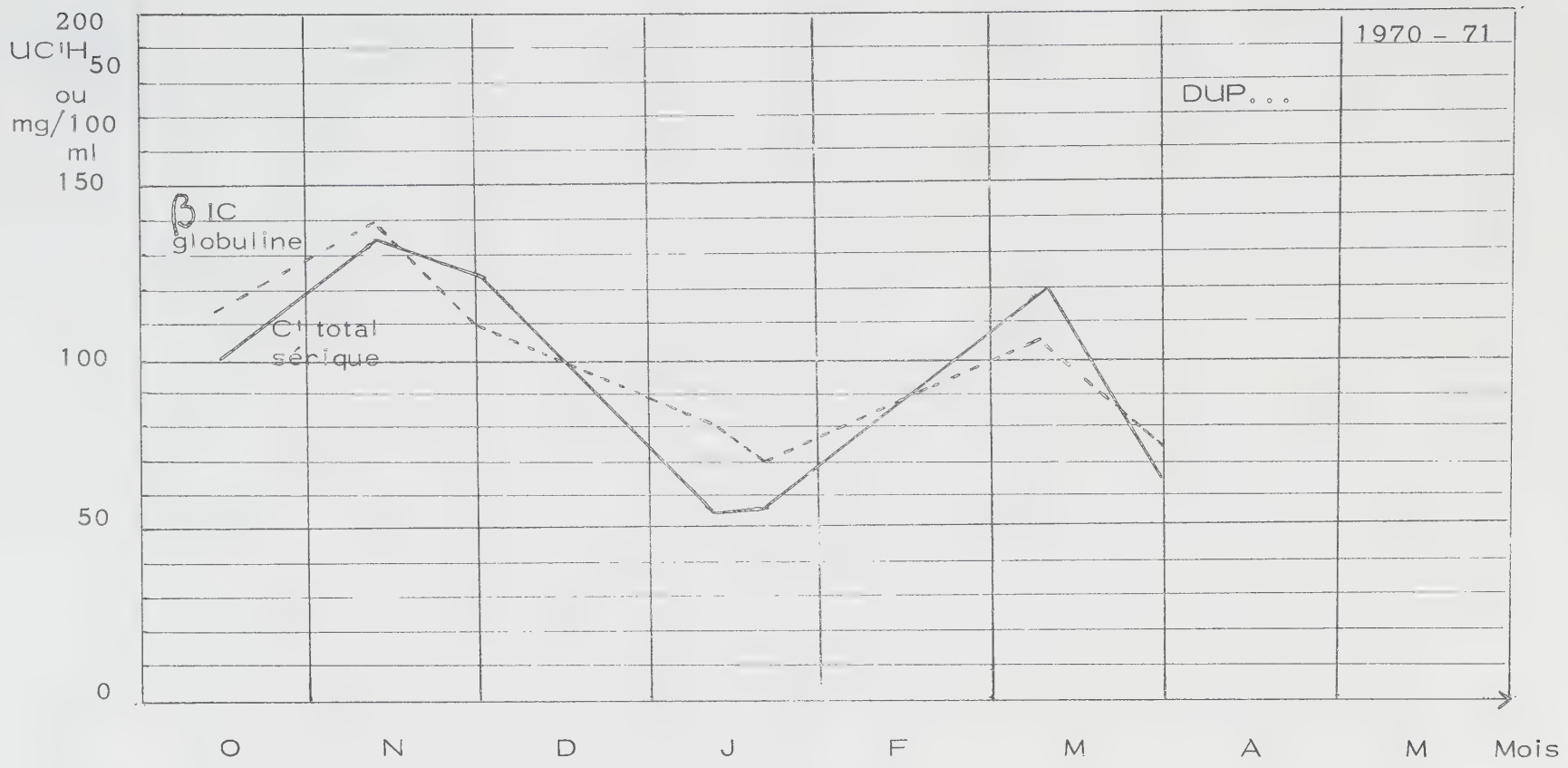
- Transplantation le 3 mai 1970

- Rejet chronique contrôlé momentanément en octobre 1970 par l'augmentation des corticoïdes et la reprise du sérum anti-lymphocytaire, puis rebel à toute immuno - supression conduisant à la remise en dialyse en avril 1971.

Surveillance biologique :

Date	14/10	18/11	2/12	4/1	13/1	26/1	10/3	31/3
Urée Sanguine			0,40	0,50	0,60	1,6[illegible]	[illegible]76	0,60
Créatininé-mie			1,60	1,60	2,50	1,80	3,20	5,25
C¹ total sérique	100	133,3	125		53,6	36	121,2	58
Béta-IC globuline	116	140	110		80	39,5	105	70

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques (ci-dessous).


200
UCiH 50
ou
mg/100
ml
150
100
50
0
1970 - 71
DUP...
β IC
globuline
C1 total
sérique
O
N
D
J
F
M
A
M
Mois

OBSERVATION N° 3

DAR... G. 40 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Transplantation le 20 mars 1970

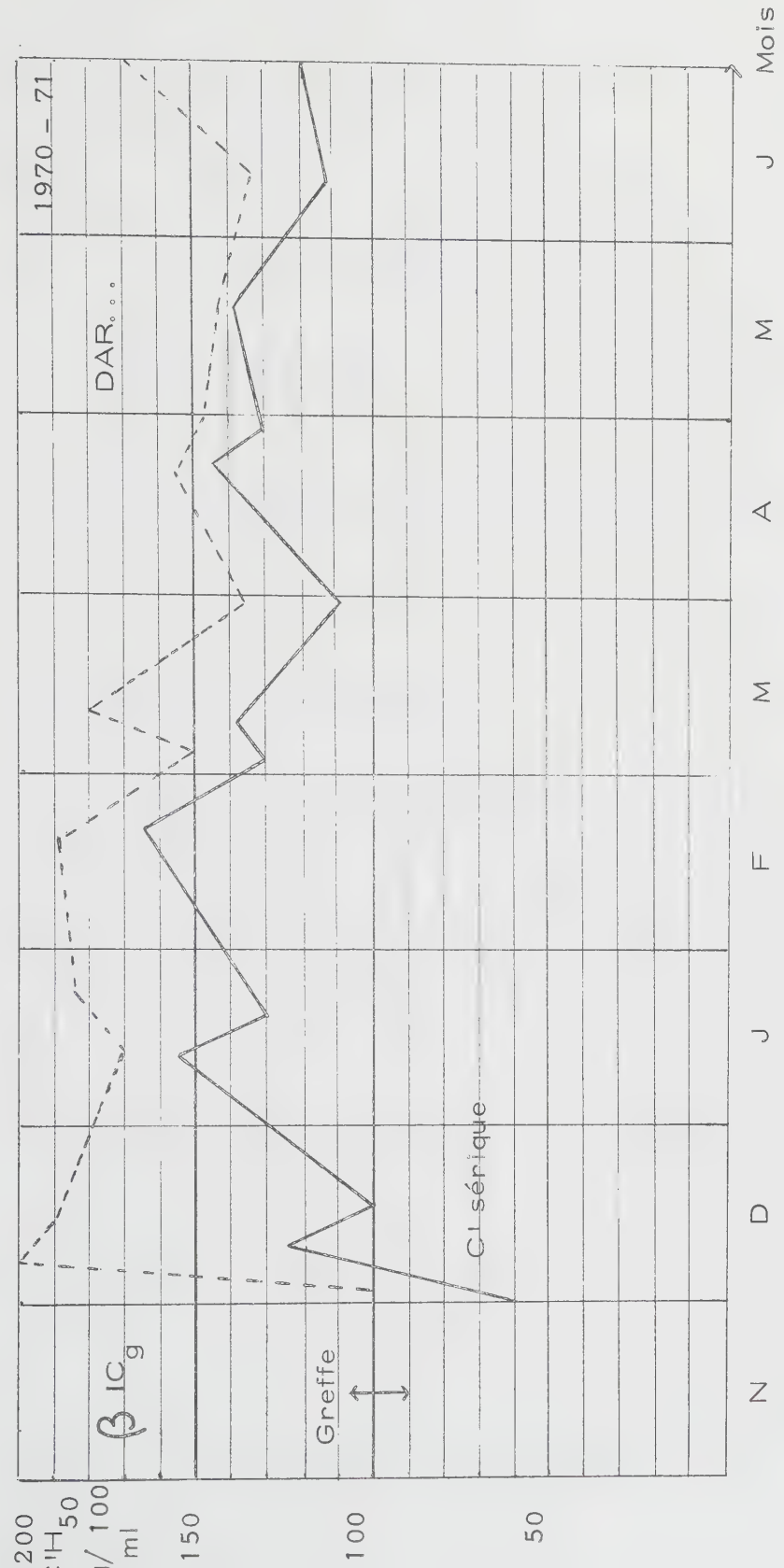
- pas de phénomènes immunologiques apparemment décelables pendant toute la durée de la surveillance

Surveillance biologique :

Date	2/12	10/12	16/12	13/1	20/1
Urée sanguine		0,40	0,45	0,35	0,40
Créatininémie		1,60	1,40	[illegible]	1,75
C' total sérique	60	127	100	153,8	129
Béta-IC globuline	100	200	190	170	165

Date	17/12	31/3	20/4	18/5	29/6
Urée sanguine	0,38	0,33	0,38	0,42	
Créatininémie	1,00	1,50	1,40	1,40	
C' total sérique	166,6	108	142,8	138	118
Béta-IC globuline	190	135	155	145	170

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques (ci-dessous)


1970 – 71
DAR...
β IC$_g$
Greffe
Cl sérique
200
UC'H 50
ou mg/ 100 ml
150
100
50
N
D
J
F
M
A
M
J
Mois

OBSERVATION N° 4

MAT... R. 23 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Transplantation rénale à partir d'un rein de cadavre le 27 novembre 1970.

- Amorce de manifestations de rejet au mois de février, manifestations difficilement contrôlées par l'augmentation du traitement immunodépresseur.

Surveillance biologique :

Date	9/12	16/12	17/2	8/3	28/4
Urée sanguine			0,50	0,50	
Créatininémie			1,47	1,25	1,60
C' total sérique	80,8	156,2		143	129
Béta-IC globuline	140	190		140	130

Le malade décèdera au décours d'un accident vasculaire cérébral le 14 juin.

OBSERVATION N° 5

POE... J.C. 33 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Transplantation rénale le 31 janvier 1971

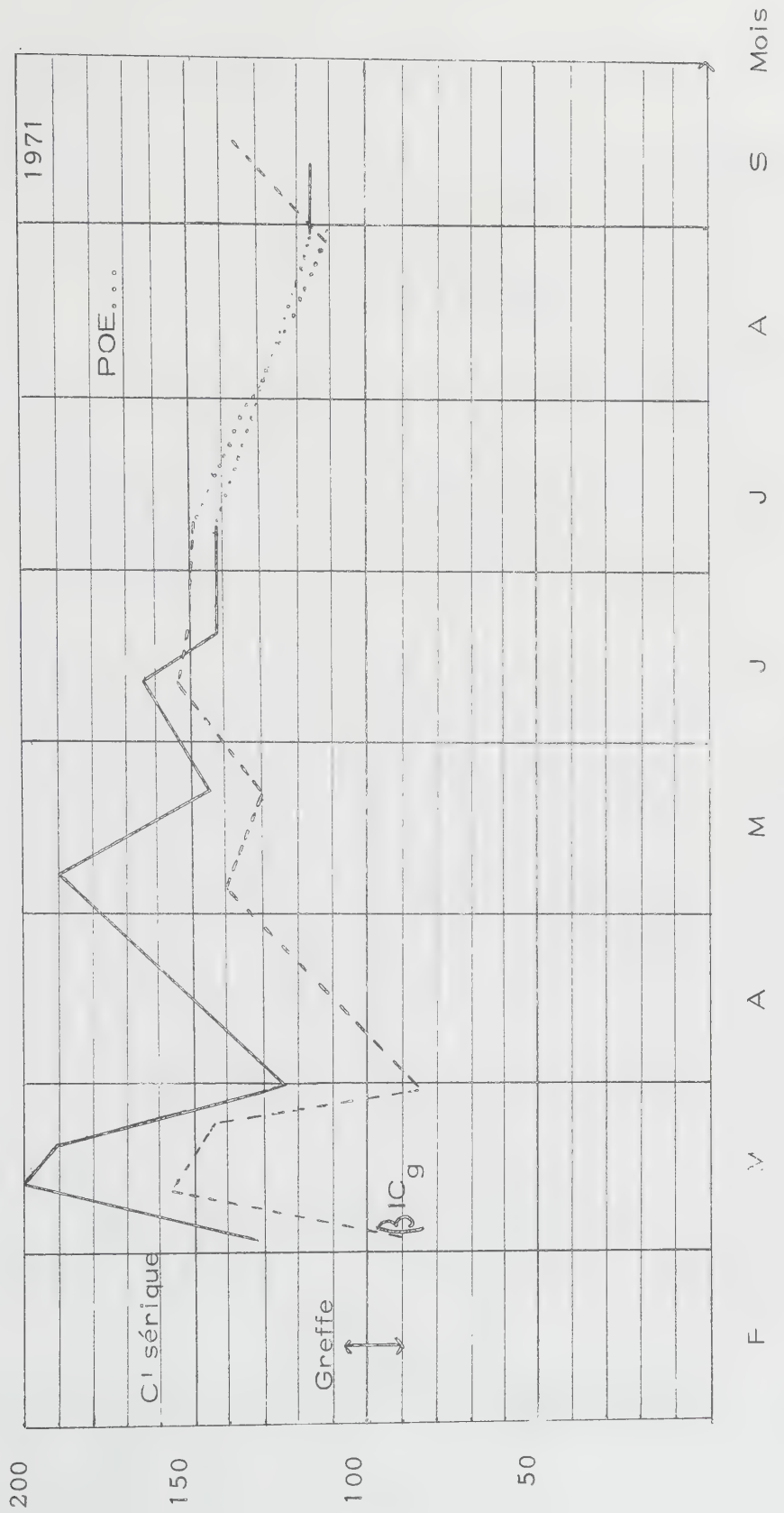
- Crise au 30ème jour, réverscible sous forte cortico-thérapie

- Accidents pyélonéphritiques à répétition aux mois de Juin et Juillet 1971.

Surveillance biologique :

Date	3/3	10/3	17/3	2/5	18/6	7/7	30/8	14/9
Urée sanguine	0,60							
Créatininémie	1,70							
C'total sérique	133,3	200	190,4	190	166,6	142,5	114	115
Béta-IC globuline	90	155	145	140	170	150	110	135

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
POE...
Cl sérique
Greffe
βIC_g
200
150
100
50
F M A M J J A S Mois

OBSERVATION N° 6

TAS... B. 13 ans

- Glomérulonéphrite chronique

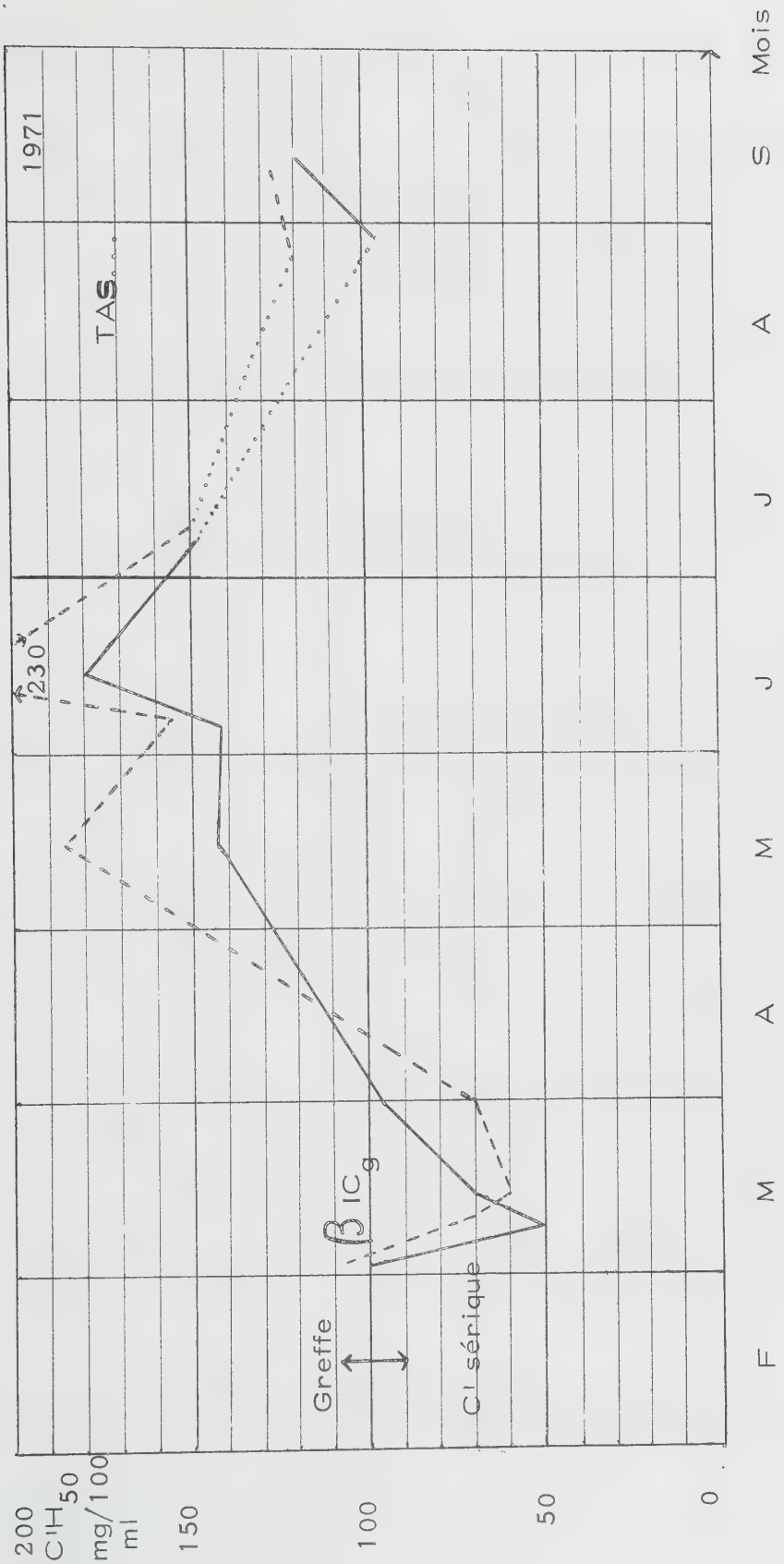
- Transplantation le 2 Février 1971 avec un rein de sa mère

- Au 40 ème jour alors que la fonction rénale est normale, s'installe brutalement un tableau d'encéphalopathie hypertensive avec crises comitiales et coma. La récupération se fera ultérieurement sans aucune séquelle neurologique.

Surveillance biologique :

Date	3/3	10/3	17/3	31/3	[illegible]	[illegible]	6/7	14/9
Urée sanguine	0,50					0,42		
Créatininémie	1,15					1,15		
C' total sérique	100	49	71	97,5	143	181	148	121,2
Béta-IC globuline	105	72	62	80	185	230	150	125

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
TAS
230
Greffe
β IC$_g$
Cl sérique
200
UCH$_{50}$
ou mg/100 ml
150
100
50
0
F
M
A
M
J
J
A
S
Mois

OBSERVATION N° 7

SOU... G. 23 ans

- Glomérulonéphrite chronique

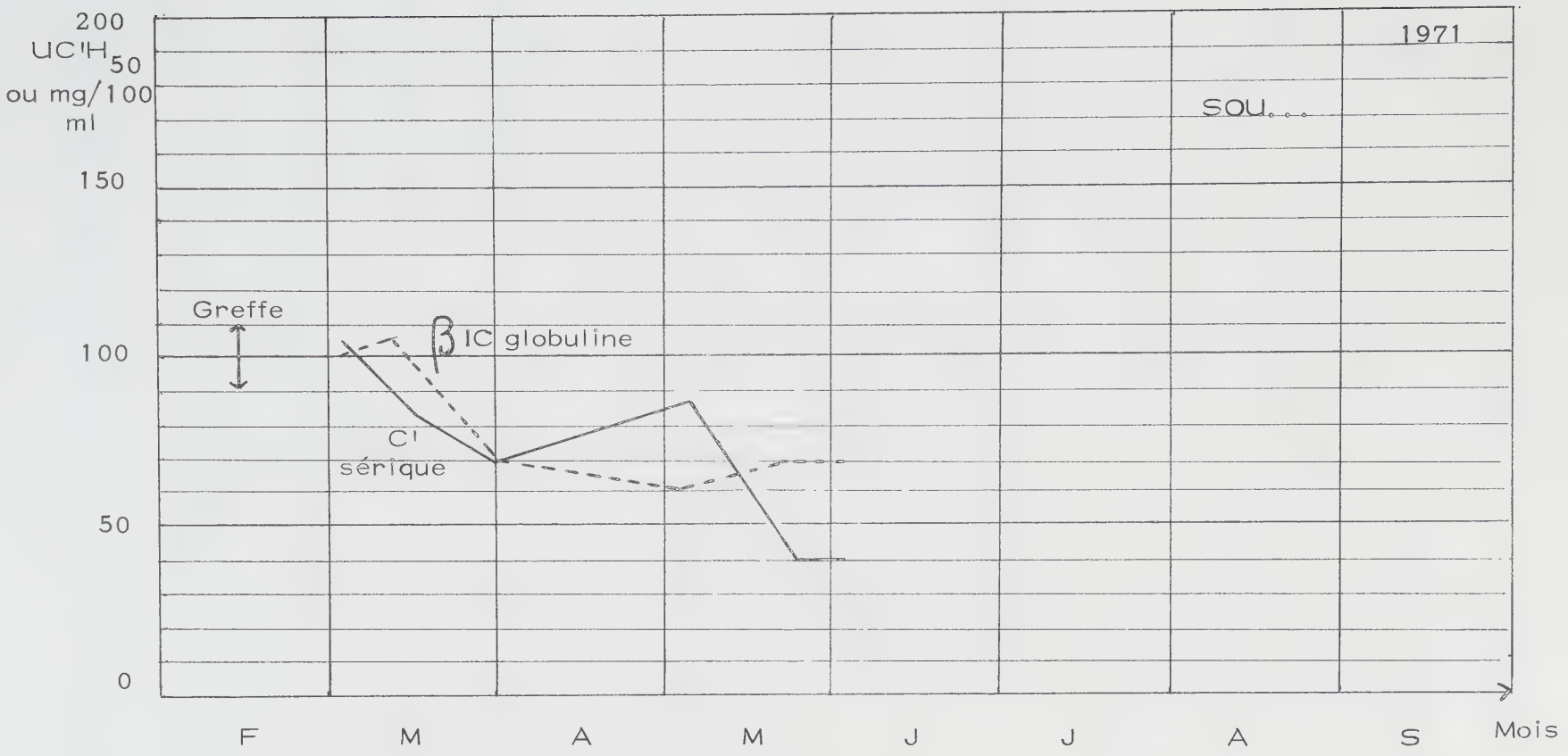
- Transplantation avec un rein de cadavre le 25 février 1971

- Rejet subaigu totalement insensible à la thérapeutique entrainant une remise en dialyse itérative à la fin du troisième mois.

Surveillance biologique :

Date	3/3	17/3	31/3	5/5	2/6
Urée sanguine		0,51	0,77	0,99	1,73
Créatininémie		1,90	2,65	2,35	4,30
C¹ total sérique	102,5	84	70,6	78,4	40
béta-IC globuline	100	105	70	60	70

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


200
UC'H 50
ou mg/100 ml
150
100
50
0
Greffe
β IC globuline
C'
sérique
1971
SOU...
F
M
A
M
J
J
A
S
Mois

OBSERVATION N° 8

ANG... G. 25 ans

- Pyélonéphrite chronique dont l'origine est due à une malformation

- Transplantation le 25 février 1971 avec un rein de cadavre

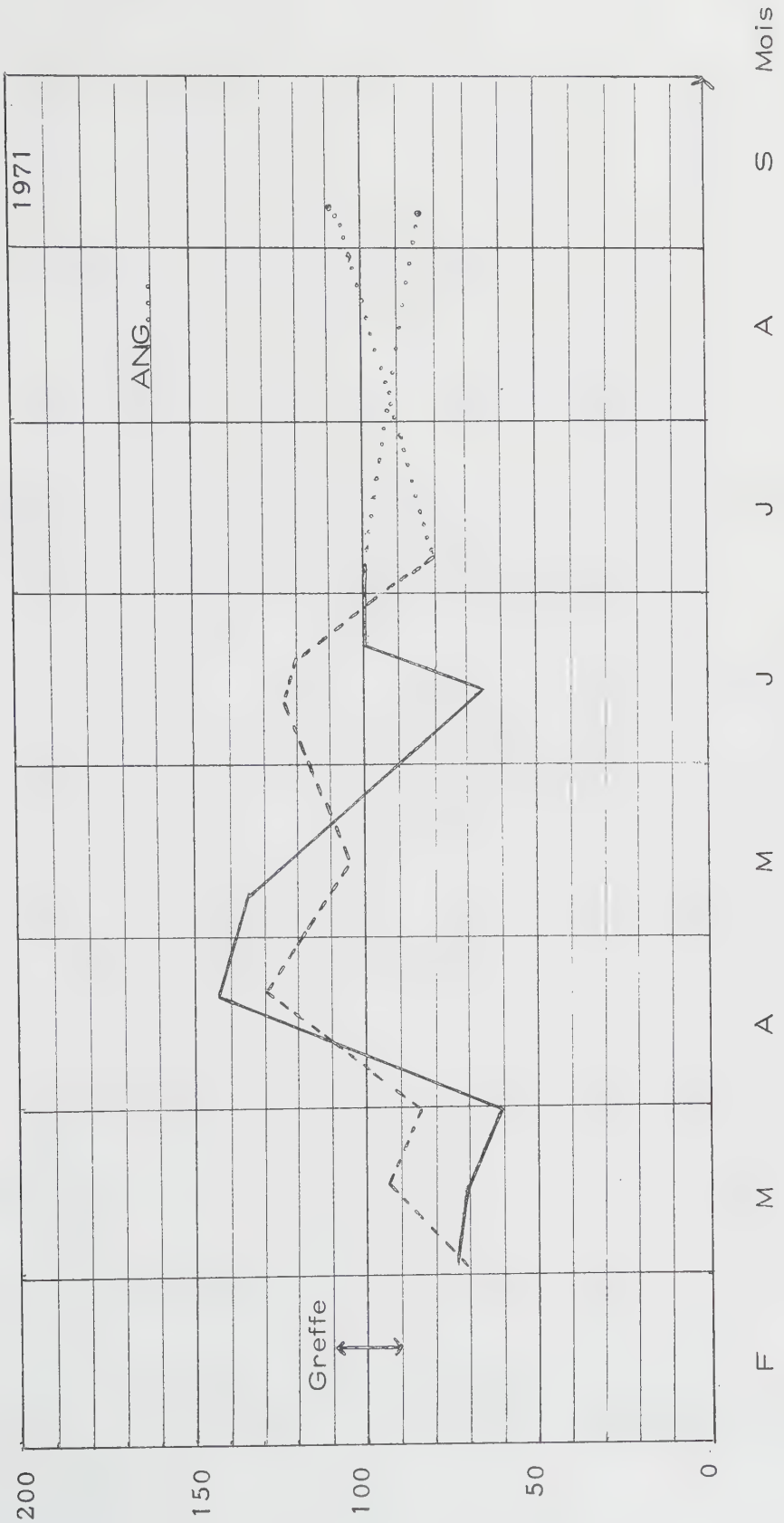
- Accidents sériques sévères à la globuline anti-lymphocytaire dans les semaines suivant la transplantation et nécessitant l'arrêt du sérum à la fin du mois de mars.

- Aucun accident particulier à signaler pendant toute la durée de la surveillance.

Surveillance biologique :

Date	3/3	17/3	31/3	21/4	7/5	18/6	7/7	6/9
Urée Sanguine		0,47	0,82	0,42	0,41	0,32	0,38	0,29
Créatininémie		1,25	2,00	1,55	1,35	1,25	1,37	1,25
C' total sérique	72,7	70,2	65,6	142,8	133,3	100	100	85,1
Béta-IC globuline	70	95	85	130	105	120	80	110

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
ANG...
Greffe
200
150
100
50
0
F M A M J J A S Mois

OBSERVATION N° 9

THO... R. 26 ans

- Reflux vésico-uretéral avec hypoplasie rénale

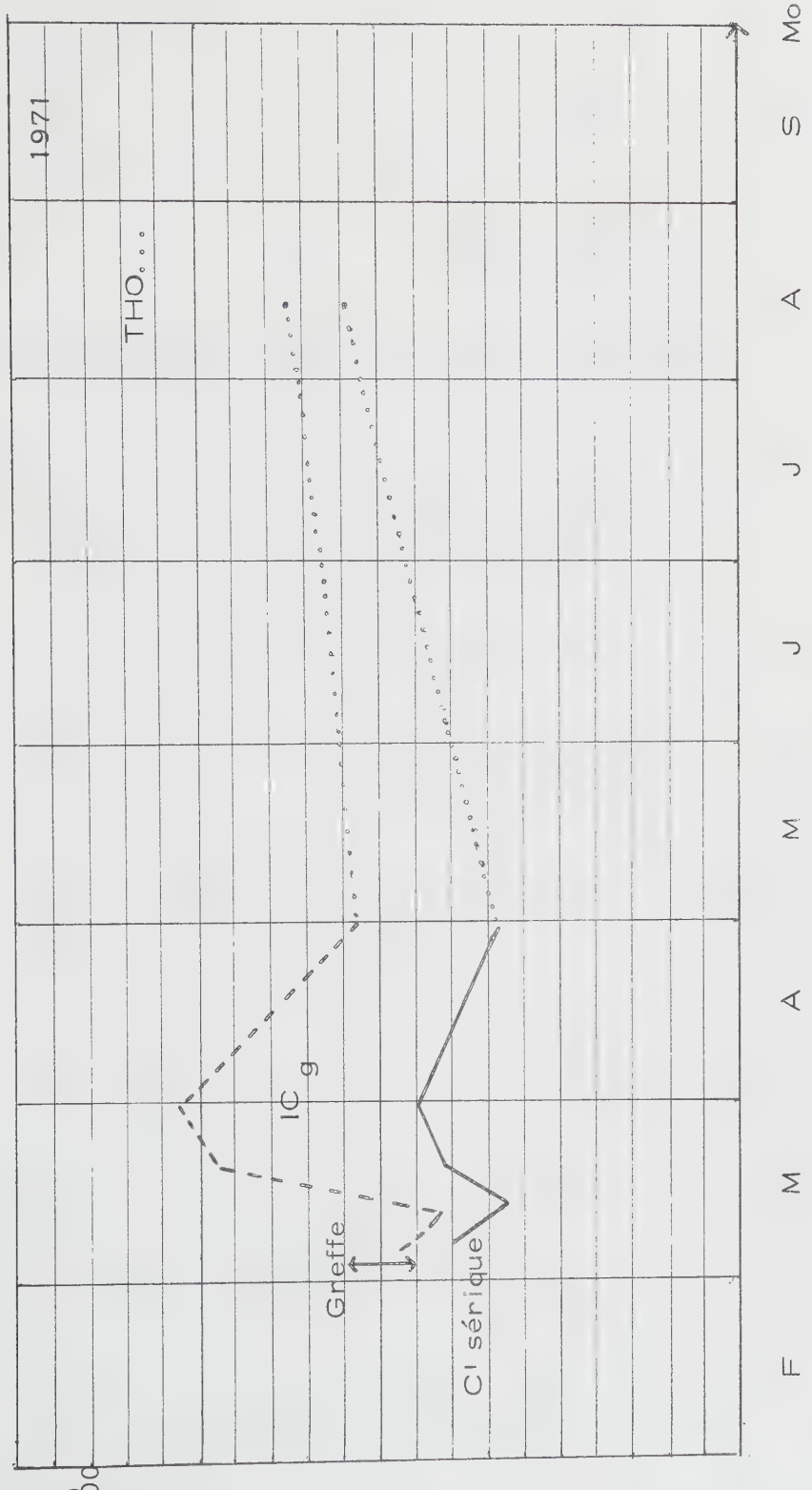
- Transplantation avec un rein de cadavre le 3 mars 1971

- Aucun accident immunologique à signaler, par contre, il faut signaler un épisode fébrile qui a duré deux mois et s'est amendé progressivement sans qu'aucun diagnostic exact n'ait été porté.

Surveillance biologique :

Date	10/3	31/3	28/4	3/8
Urée sanguine			0,35	0,80
Créatininémie			1,30	1,00
C' total sérique	78,4	81,6	66,5	110
Béta-IC globuline	95	145	105	125

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
THO...
IC g
Greffe
Cl sérique
200
150
100
50
0
UC'H ou mg/100 ml
F M A M J J A S Mois

OBSERVATION N° 10

CAV... E. 18 ans

- Hypoplasie rénale

- Transplantation avec un rein de cadavre le 8 avril 1971

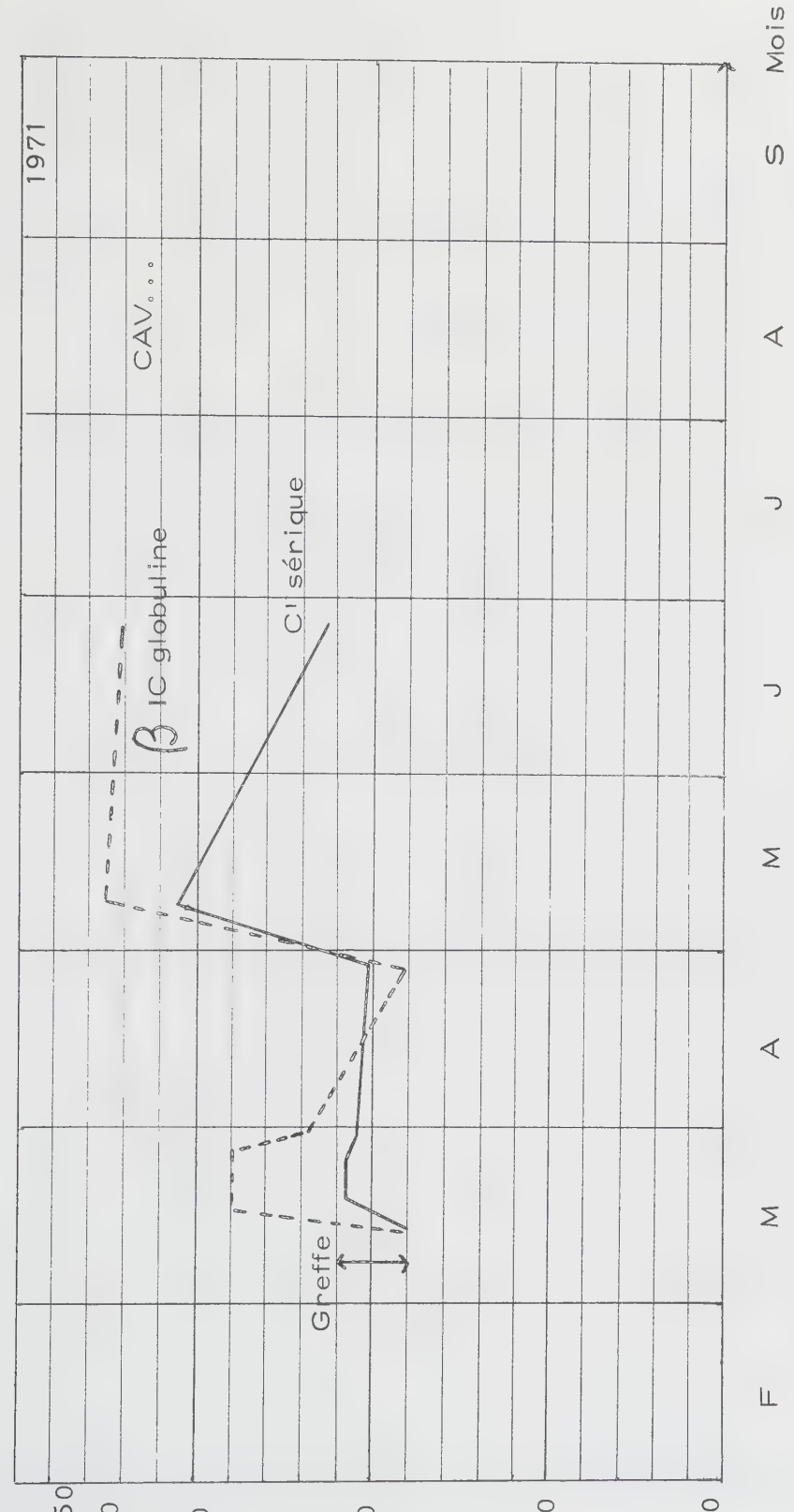
- Les suites immédiates ont été marquées par des réactions sévères à la globuline anti-lymphocytaire ayant nécessité l'arrêt du sérum.

- Aucun accident immunologique à noter par ailleurs.

Surveillance biologique :

Date	28/4	7/5	25/6	3/9
Urée sanguine	0,55	0,38	0,30	
Créatininémie	1,35	1,00		
C' total sérique	102,5	154	111	83,3
Béta-IC globuline	90	175	170	145

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
CAV...
IC globuline
C'1 sérique
Greffe
200
UC'H50 ou mg/100 ml
150
100
50
0
F M A M J J A S Mois

OBSERVATION N° 11

MOR... R. 38 ans

- Polykystose rénale

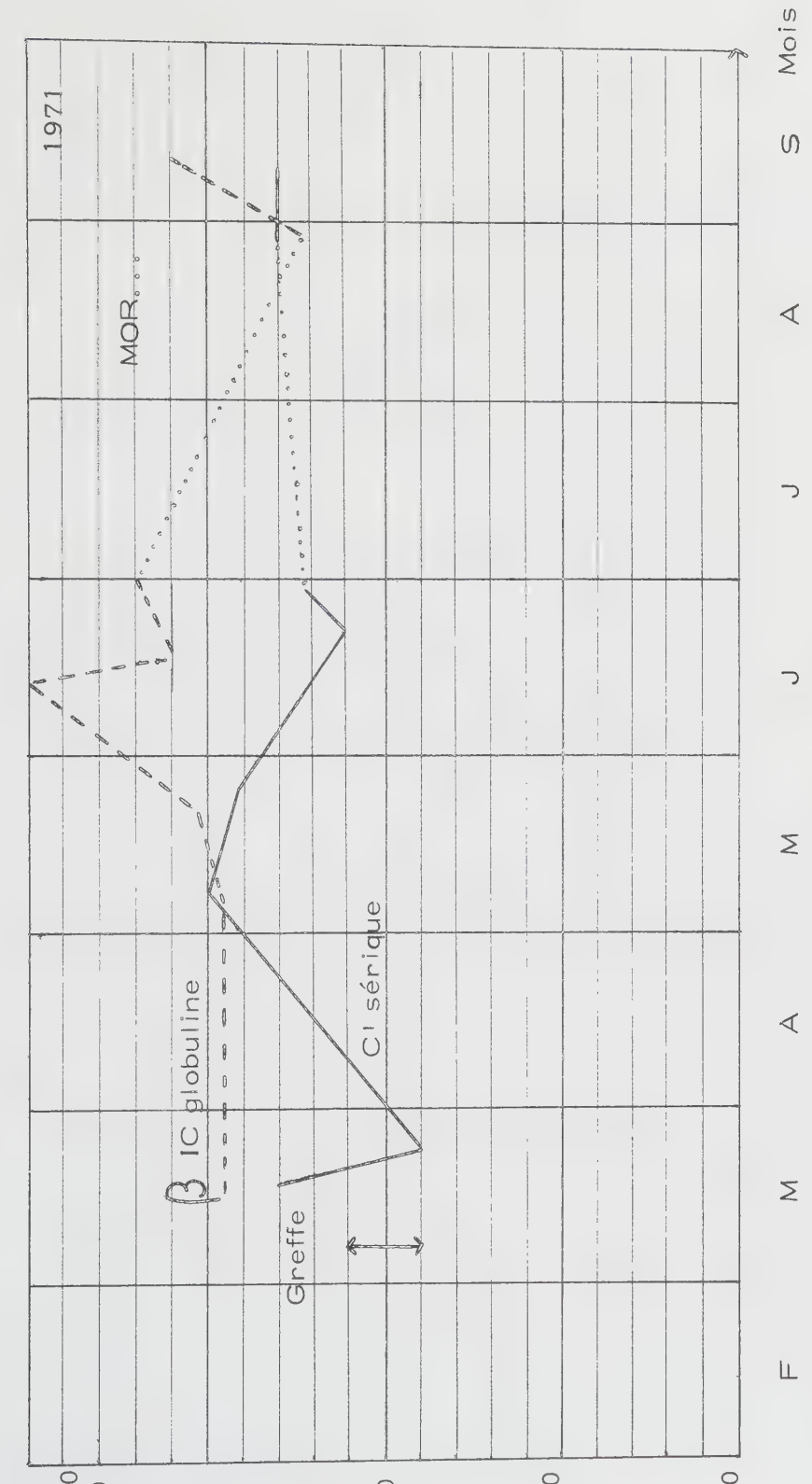
- Transplantation rénale le 10 mars 1971

- Suites absolument normales, n'a présenté aucun incident immunologique.

Surveillance biologique :

Date	17/3	24/3	9/4	16/4
Urée sanguine	0,48	0,45	0,29	
Créatininémie	1,20	1,80	1,75	
C'total sérique	125	109	130	130
Béta-IC globuline	200	160	120	160

Courbe d'évolution du complément et de la béta-IC globuline sériques : (ci-dessous).


1971
MOR
IC globuline
C1 sérique
Greffe
200
150
100
50
0
UC1H50 ou mg/100 ml
F M A M J J A S Mois

OBSERVATION N° 12

DAM... A. 33ans

- Pyélonéphrite chronique

- Binéphréctomie le 6 mars 1971

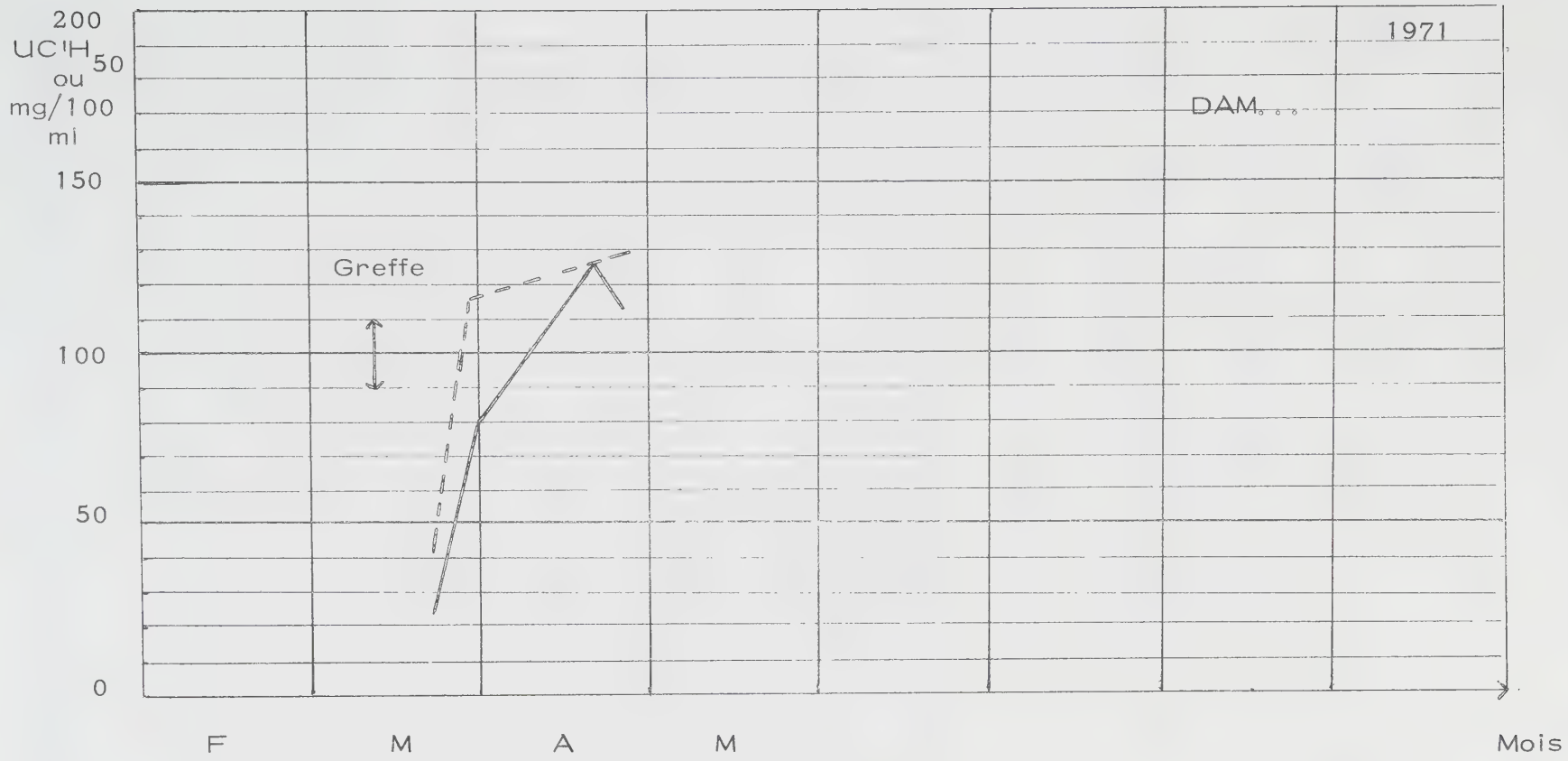
- Transplantation rénale le 20 mars 1971

- Les suites immédiates sont bonnes, la fonction rénale normale ; il n'y a pas d'accidents immunologiques notables mais le malade meurt en juin d'une hépatite vraisemblablement d'origine infectieuse.

Surveillance biologique :

Date	24/3	31/3	22/4	30/4
Urée sanguine			0,34	0,32
Créatininémie			1,35	1,75
C' total sérique	23,2	88,4	125	114,3
Béta-IC globuline	42	115	125	130

Courbe d'évolution du complément sérique et de la béta-IC globuline : (ci-dessous).


200
UC¹H 50
ou
mg/100
ml
150
100
50
0
1971
DAM
Greffe
F
M
A
M
Mois

OBSERVATION N° 13

BOU... M. 24 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Néphréctomie gauche en Mai 1970, puis droite en juillet 70

- Transplantation rénale le 1 er juin 1971

- Présente au 40 ème de l'évolution une crise réversible sous forte corticothérapie.
Pas d'autre accident immunologique à noter pendant la surveillance.

Surveillance biologique :

Date	2/6	10/7	2/9	14/9
Urée sanguine	0,12	0,62	0,26	
Créatininémie	1,15	2,05	1,75	
C' total sérique	69		86,9	117,6
Béta-IC globuline	65		105	135

Le petit nombre des résultats et leur éloignement ne nous ont pas permis de tracer une courbe d'évolution des taux de complément et de béta-IC globuline sériques.

OBSERVATION N° 14

LOP... A. 29 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Drainage du canal thoracique en Janvier 1971

- Binéphréctomie en février 1971

- Transplantation rénale le 15 juin 1971

- Pas d'incidents immunologiques pendant la surveillance de ce malade.

Surveillance biologique :

Date	30/6	30/8
Urée sanguine		0,40
Créatininémie		1,50
C' total sérique	87	106
Béta-IC globuline	155	120

OBSERVATION N° 15

THO... G. 21 ans

- Glomérulonéphrite chronique

- Première transplantation rénale en mai 1969 qui conduit à un échec ; ablation du greffon en mars 1970

- Nouvelle transplantation rénale le 18 juin 1971

- Pas d'accidents notables dans les suites au cours de notre surveillance, la fonction rénale est normale, pas d'accidents immunologiques.

Surveillance biologique :

Date	30/6	2/9
Urée sanguine		0,38
Créatininémie		1,05
C' total sérique	148	122
Béta-IC globuline	200	200

CONCLUSION DU CHAPITRE IV

Dans ce domaine de la surveillance du malade après transplantation rénale, les dosages du complément et de C'3 apportent des éléments d'une grand régularité d'expression.

Dans tous les cas observés, sur les 15 observations de malades transplantés, on constate dans les premières heures ou les premiers jours qui suivent la greffe une baisse du taux de complément et de béta-IC globuline sériques qui est pratiquement constante et le plus souvent très importante.

Cette baisse transitoire est suivie dans la majorité des cas par une remontée rapide des deux paramètres jusqu'aux valeurs normales et même souvent jusqu'à des valeurs élevées, très au-dessus de la valeur normale, ceci notamment pour la fraction C'3.

Par la suite le profil de la courbe des titres réciproques du complément et de la béta-IC globuline témoigne fidèlement de l'évolution de la clinique.

Si le transplant reste fonctionnel et bien supporté, la courbe, en accusant parfois de légères inflexions en dents de scie, se maintient à des titres normaux, la fraction C'3 ayant toujours tendance à être plus élevée proportionnellement que le complément total, à une exception près.

Dans deux observations (2 et 7), au cours desquelles les malades ont présenté des phénomènes de rejets, ces derniers ont toujours été accompagnés d'une chute simultanée du complément et de sa fraction C'3.

Même si les autres signes sont parfois discrets, il semble que le taux du complément marque une légère baisse significative devant le moindre incident ; c'est le cas des observations 5 et 9 où une perturbation transitoire du complément apparait au cours d'incidents apparemment non immunologiques.

Enfin dans l'observation n° 6 la jeune transplantée présente une crise hypertensive et des troubles neurologiques qui n'ont pu être étiquetés de façon précise ; la chute préalable du complément et de C'3 et leur remontée après amendement des signes cliniques laissent à penser qu'il s'agissait peut être d'un phénomène immunologique.

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

L'étude du complément sérique et urinaire, l'étude parallèle de la fraction C'3 dans le sérum au cours de certains aspects de la pathologie rénale et de son traitement nous permettent de penser que, sans représenter un test, absolument indispensable, ces dosages sont néanmoins utiles et parfois nécessaires à l'interprétation des données cliniques et biologiques habituelles au cours des néphropathies et plus encore au cours de la surveillance de l'évolution des transplantés rénaux.

Il faut bien évidemment utiliser des méthodes de dosage rigoureuses et ayant fait leurs preuves de fiabilité.

A cet égard, la méthode de HARTMANN et BRECY (22) dérivée de la technique de KABAT (27) donne d'excellents résultats.

Quand on veut procéder à des dosages en série, les méthodes automatisées mises au point par VARGUES (61) sont cependant plus adaptées. Il faut alors comme le recommande cet auteur avoir recours à la méthode de l'hémolyse 50 pour 100 si l'on veut retrouver la précision des résultats exprimés par les techniques manuelles.

Beaucoup plus simple, donnant rapidement les résultats, la méthode automatisée d'hémolyse 100 pour 100 ne peut représenter qu'un dépistage, qu'un coup de sonde destiné à savoir si les chiffres sont très anormaux ou s'ils se situent près de la normale.

La méthode de dosage de C'3 ou béta-IC globuline à l'aide de la technique d'immunodiffusion radiale en gel d'agar (plaques commercialisées par HYLAND) bien que n'étant pas d'une précision remarquable n'en présente pas moins un intérêt certain du fait de sa facilité de mise en oeuvre et de la reproductibilité de ses résultats.

La recherche d'une éventuelle complémentürie pose sur le plan technique des problèmes plus complexes à résoudre que les dosages sériques mais ceci ne doit pas représenter un obstacle à son utilisation. En effet, comme y insiste BRECY (9) elle représente un facteur diagnostique et surtout pronostique d'un très grand intérêt.

Notre étude a tout d'abord porté sur des sujets normaux choisis parmi des gens ayant toutes raisons d'être en excellente santé et suivis régulièrement pour cela ; donneurs de sang, personnel naviguant de l'armée de l'air.

Outre le fait que ces dosages nous ont permis de comparer les méthodes comme nous l'avons montré précédemment, ils nous ont permis de situer les écarts de variations normales du complément total (C') et de la béta-IC globuline (C'3). Nos chiffres coïncidaient d'ailleurs avec ceux proposés par les différents auteurs ayant utilisé ces dosages.

Nous avons ensuite étudié un petit groupe de sujets en général jeunes, hospitalisés dans un service de maladies infectieuses. Ces

dosages pratiqués chez eux nous ont donné une idée des variations très générales du titre du complément et de sa fraction C'3 dans des cas pathologiques variés.

Plus important est le chapitre consacré à la mise en évidence du complément et de la béta-IC globuline sériques et d'une éventuelle complémenturie chez des malades atteints de néphropathies glomérulaires et hospitalisés dans le service de Néphrologie du Professeur MARTIN-DUPONT à l'hopital Pellegrin.

Grâce à l'aide compréhensive du Professeur APARICIO, nous avons pu obtenir 45 observations détaillées au cours desquelles nous avons à différentes reprises dosé les trois paramètres objets de notre étude.

Les variations du taux du complément sérique et de ses différents constituants en pathologie rénale intéresse depuis quelques années des auteurs chaque jour plus nombreux ; à telle enseigne que, comme nous le disions précedemment, BRECY (9) fait de ces études et de celle de la complémenturie un examen paraclinique fondamental.

Ces nombreux auteurs s'accordent pour admettre l'abaissement plus ou moins important du titre du complément dans les glomérulopathies.

STAVITSKY (57), OGAWA et SATO (44), UNANUE (59), ont montré la chute du complément dans les néphrites aigues expérimentales chez l'animal.

Dans les glomérulopathies humaines, GUNN (20) LAGRUE (32) BARIETY (5), SCHICK (53), ROYER (52), LANGE (33) WEIL et BUCCHOLZ (64), KELLET et THOMSON (29), enfin READER (49), soulignent tous que le complément total et la fraction C'3 subissent une baisse importante et en général parallèle dans les premiers jours de l'affection. En cas d'évolution favorable les titres réciproques reviennent à la normale dans les délais d'une semaine à un mois selon les auteurs après la guérison clinique et la sédation des signes biologiques habituels.

Dans nos propres observations, 45 malades étaient atteints de néphropathies glomérulaires présentant des aspects histologiques variés. Les prélèvements sanguins ont été effectués à des périodes variables de la maladie et nous avons pu ainsi constater que des baisses significatives, parfois importantes, du complément et de sa fraction C'3 étaient le plus souvent mises en évidence dans les premières semaines de la maladie. Cependant, un certain nombre d'observations n'ont pas montré de chutes significatives, ni de C'3, ni du complément total malgré la précocité des dosages.

L'abaissement des taux de complément et de béta-IC globuline sériques semble être fonction de la sévérité des lésions histologiques Les 6 observations de néphropathies glomérulaires extra-capillaires, de même que plusieurs néphropathies glomérulaires endo-capillaires et mésangiales présentent des valeurs de C' total et de C'3 nettement abaissées.

Lorsque la glomérulonéphrite présente des lésions minimes, le complément et sa fraction C'3 sont normaux.

De même lorsque les malades sont étudiés en cours de convalescence ou après la guérison, alors que les signes clinique et biologiques sont amendés, le complément et la béta-IC globuline sont également, à des titres normaux comme l'ont noté la plupart des auteurs, notamment LANGE (33) et ROYER (52).

Il faut cependant noter que dans certains cas, lorsque la maladie passeà la chronicité, des abaissements conjugués du complément et de la béta-IC globuline sont observés, pendant quelquefois plusieurs mois, avant le retour à la normale, mais ce retour se fait, semble t-il de toute façon, même si la maladie passe à la chronicité.

Comme l'avaient noté HUMAIR (26) et aussi LAGRUE (32), nous observons souvent des variations parallèles du complément et de la béta-IC globuline. Cependant il existe aussi dans un faible nombre d'observations des discordances ; nous avons observé 2 cas (34 et 35) pour lesquels des dosages répétés ont donné des valeurs de C' total nettement abaissées alors que la béta-IC globuline était normale ou élevée fait qui avait déjà été rapporté par PICKERING (45). Par contre, l'abaissement de la fraction C'3, le complément total restant normal parait plus fréquent.

La complémenturie, assez irrégulière, apparait comme indépendante de la protéinurie que présentent les malades mais disparait au cours de nos observations avec l'amélioration de la maladie. On peut cependant constater, sans pouvoir donner une explication, que chaque élimination de complément mise en évidence était liée à une baisse plus ou moins importante de la complémentémie alors que la béta-IC globuline restait normale.

Il est difficile de conclure avec certitude sur le mécanisme qui détermine les variations du complément dans les néphropathies;différentes interprétations de ces phénomènes ont été proposées ; défaut de synthèse, catabolisme exagéré, apparition de substances anti-complémentaires enfin fixation du complément dans l'organisme sur des immuns complexes.

C'est evidemment cette dernière hypothèse qui parait actuellement la plus vraissemblable étant donné l'origine immunologique de beaucoup de néphropathies comme le souligne BARIETY (5).

La baisse du taux du complément total et de ses fractions dans les glomérulonéphrites aigües n'ajoute qu'un argument supplémentaire à la nature immunologique du syndrome dont témoignent déjà la présence possible d'anticorps anti-rein (anti-membrane basale glomérulaire) et la présence d'immunoglobulines et de béta-IC globuline décelées par les méthodes d'immunofluorescence (BERGER, MAC CLUSKEY (6)

Notre expérience portant sur les deux dernières observations dans lesquelles on a pu suivre la chute progressive du complément et de la béta-IC globuline au cours de l'aggravation de deux glomérulonéphrites d'allure maligne ayant entrainé une binéphrectomie abonde dans ce sens. Dans les heures et les jours qui ont suivi les néphrectomies on a assisté dans les deux cas à des remontées spectaculaires

et à des taux normaux de C'1 et de C'3.

Cette réaction liée à la supression vraissemblable de l'antigène correspond d'ailleurs en général à la montée importante du taux des anticorps anti-rein dans la circulation générale comme ont pu le noter plusieurs auteurs.

Pour terminer, nous nous sommes surtout attachés à étudier les variations du complément sérique total, de la fraction béta-IC globuline et une éventuelle complémenturie chez des sujets venant de subir récemment une transplantation rénale. Ces malades ayant présenté après leurs greffes des évolutions variables nous pouvons malgré le nombre relativement limité d'observations, tirer un certain nombre d'enseignements qui nous paraissent présenter un intérêt pratique.

Chez l'homme transplanté, l'étude des variations du complément sérique total préconisée par HAMBURGER (21) n'est pas souvent réalisée en pratique, du moins de façon globale.

Les auteurs ayant abordé ce problème ce sont surtout intéressés aux variations des fractions du complément. Ce fut C'2 pour AUSTEN (2), C'3 et C'4 pour CARPENTER (10) (11) (12) qui étudie non seulement les variations de leur taux chez les sujets greffés, mais encore la manière dont elles sont métabolisées.

Au cours des 15 observations que nous rapportons, nous avons constaté à l'aide de courbes tracées grâce à des dosages répétés de C'1 et de C'3 qu'il existait une étroite corrélation entre les paramètres cliniques et biologiques habituels de surveillance du transplanté et les résultats de nos titrages.

Dans tous les cas sans exception la transplantation a été suivie d'une chute souvent importante à la fois du complément et de la béta-IC globuline. Ce phénomène très habituel qui se situe dans les heures et les jours qui suivent la greffe reste cependant transitoire du moins si le transplant devient fonctionnellement actif.

Par la suite et dans la mesure ou la clinique et la biologie témoignent par ailleurs d'un bon état fonctionnel, les chiffres tendent à se normaliser après une montée transitoire au dessus de la moyenne, souvent beaucoup plus nette pour la béta-IC globuline que pour le complément total.

Peut être en raison de l'utilisation du sérum anti-lymphocytaire nous n'avons pas eu à observer de rejets "primaires" et nous ne pouvons donc pas apporter d'éléments valables dans les variations qui pourraient être observées dans un tel cas.

En revanche chez deux malades transplantés que nous avons suivis, nous avons pu assister à des rejets " secondaires" au cours desquels à chaque fois les perturbations cliniques et biochimiques ont été accompagnées d'une chute sensible et progressive de la complémentémie et de C'3.

Quand les rejets se sont succédés pour conduire à la destruction du greffon, les titres de C^1 et de $C^1 3$ ont continué à en témoigner.

Il faut cependant noter que des baisses de la complémentémie ont souvent accompagné des petits incidents n'ayant aucune origine immunologique ; cependant ces diminutions se sont montrées faibles et peu durables.

Par contre on a pu noter par ailleurs que de faibles montées de la créatininémie ou des phénomenes d'hypertension transitoires qui n'ont pas trouvé d'explication bien établie étaient précédés ou accompagnés de chutes plus ou moins importantes du complément ce qui peut être tendrait à témoigner de leur origine immunologique.

La mise en évidence des variations du complément et de la béta-IC globuline sérique nous semblent donc apporter un moyen d'étude utile de certaines néphropathies et ceci correspond à l'opinion d'auteurs de plus en plus nombreux.

En outre ces dosages nous apparaissent comme susceptibles d'apporter des éléments très utiles dans le dépistage des désordres immunologiques "secondaires" qui guettent les transplantés.

Quand on sait que dans ce domaine de la surveillance immunologique des transplantés les moyens sont limités et leur mise en oeuvre de réalisation et d'interprétation délicate, le dosage du complément doit trouver sa place dans le bilan destiné à suivre le devenir fonctionnel du transplant.

Bien qu'il s'agisse d'une approche indirecte des problèmes immunologiques qui surviennent, les variations que l'on observe sont assez significatives pour donner à ce titrage toute sa valeur.

Ceci d'autant plus que grâce aux techniques automatisées mises au point par VARGUES (61) et aux méthodes d'immunodiffusion radiale nous possédons des moyens qui avec une précision et une sécurité bien établies permettent de réaliser des dosages de routine avec une grande simplicité.

BIBLIOGRAPHIE

1 AUDRAN, R.
Le complément.
Biol. Med. 1960, 7 - 9, 363 - 388.

2 AUSTEN, K.F. et RUSSEL, P.S.
Detection of renal allograft rejection in man by demonstration of a reduction in the serum concentration of the second component of human complement.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 1966, 129 , 657.

3 AZOULAY
Thèse de Pharmacie : Pharmacie et Médecine ALGER 1958.

4 BARIETY, J., LAGRUE, G., MILLEZ, P.
Les glomérulopathies primitives humaines sont elles d'origine immunologique ?
Med. et Hyg. 1968, 816 , 281 - 284

5 BARIETY, J., DRUET, Ph., BALAFREJ, L.
Immunopathologie des glomérulopathies
Rev. Prat. 1971, 21 , 22.

6 BERGER, J. NEVEU, T., MOREL-MAROGER, C. et ANTOINE, B.
Application de l'immunofluorescence en néphrologie.
Actualités néphrol. Hopital NECKER 1967 Ed. Flammarion Paris 161.

7 BORDET
Annales de l'Institut Pasteur 1901, 15.

8 BRECY, H. LAGRUE, G. HARTMANN, L.
Néphrite hétéro-immune de MASUGI chez le rat.
Ann. de Biol. Clin. 1969, 7 - 9, 425 - 436.

9 BRECY, H. LAGRUE, G. MILLEZ, P.
Le complément urinaire dans les néphropathies humaines.
Ann. de biol. Clin. 1969 , 7 - 9, 451 - 460.

10 CARPENTER, C.B., GILL, T.J., MERILL, J.P., DAMMIN, G.S.
Alterations in human serum béta-IC globulin ($C^{1}3$) in renal transplantation.
Amer. J. Med. 1967, 43 , 854.

11 CARPENTER, C.B., RUDDY, S., SHEHADE, I.H. MERRIL, J.P. AUSTEN, K.F. et MULLER-EBERHARD, H.J.
Metabolism of radiolabelled $C^{1}3$ et $C^{1}4$ in human allograft recipients
Transplantation Proc. 1969, 1, 450.

12 CARPENTER, C.B., RUDDY, S., SHIRAZI, I.H., MULLER-EBERHARD, H.J., MERRILL, J.P. et AUSTEN, K.F.
Complement metabolism in man : hypercatabolism of the fourth ($C^{1}4$) and third ($C^{1}3$) components in patients with renal allograft rejection and hereditary angioedema (HAE)
The J. of clin. Investigation, 1969, 48, 1495

13 COCHRUM
Proc. Transpl. Soc. 1969, 1, 301.

14 COPPOLA, E.D., et VILLEGAS, G.R.
Serum complement : changes after skin grafturg in guinea pig
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1967, 125, 1071.

15 DIXON, F.J., FELDMANN, J.D., and VASQUEZ, J.J.
Experimental glomerulonephritis : The pathogenesis of a labotary model ressembling the spectrum of human glomerulonephritis.
J. Ex. Med. 1961, 113, 889.

16 ECKER, E.E., SEIFTER, S. et DOZOIS, T.F.
Human complement.
J. Lab. Clin. Med. 1945, 30, 39

17 FERRATA, A.
Die unwirksamkeit der komplexen hämolysine in salzfrein lôsungen und ihre ursache.
Berlin klin. Woch. 1907, 44, 366.

18 FOKER
J.E. Transpl. Proc. 1969, 1, 296.

19 GEWURTZ H., CLARK D.S., FINSTAD J., KELLY W.D., VARCO R.L., GOOD R.A., GABRIELSEN A.E.
The role of the complement (C^{1}) system in graft rejections in experimental animals and man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 129, 673.

20 GUNN W.C.
The variation in the amount of complement in the blood in some acute infectious diseases and its relations to the clinical features.
J. Path. et Bact. 1914, 19, 155.

21 HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMOND J, et BACH J.F.
La transplantation rénale. Théorie et pratique.
Flammarion Médecine-Sciences 1971.

22 HARTMANN L, BRECY H.
Dosage de l'activité complémentaire globale et des 4 fractions : $C^{1}1$, $C^{1}2$, $C^{1}3$, $C^{1}4$, dans le sérum et dans l'urine.
Ann. Biol. Clin. 1969, 7 - 9, 559 - 570.

23 HEGEDUS et GREINER H.
Quantitative bestmmung der komplement bes and-teille. Stschr. immunitätsforsch. 1938, 92, 1

24 HEIDELBERGER M., MAYER M.
Quantitative chemical studies on complement or alexine.
J. exp. Med. 1942, 75, 285

25 HEYMANN W., HACKEL D.B., HARWOOD S., WILSON S.G.F. HUNTER J.L.P.
Production of nephrotic syndrome in rats by freund's adjuvent and rat Kidney injections.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 1959, 100, 660.

26 HUMAIR L.
Complement et néphrites.
Med. et Hyg. 1970, n° 915, 684, 692.

27 KABAT E.A., et MAYER M.
Experimental immunochemistry
I vol. Springfield 1948 (Thomas ed.)

28 KAY C.T.
Nephrotoxic nephritis in rabbits. The mechanism of a form of glomerulonephritis.
Am. J.M. Sc. 1942, 204, 483.

29 KELLET C.E., THOMSON G.I.
Complement activity of blood serum in nephritis
J. Path. Bact. 1939, 48, 519.

30 KENT J.F., BUKANTZ S.C., REIN C.R.
Studies in complement fixation. Spectrophotometric titration of complement. Construction of graphs for direct determination of 50 per cent hémolytic unit
J. Immonol. 1946, 53, 37, 50

31 KROGH M. Von
Colloidal chemistry and immunologie
J. Infect. Dis. 1916, 19, 452.

32 LAGRUE G., BARIETY J., STERNBERG M. et DRUET P.
Pathogénie immunologique de la glomérulonéphrite aigüe stréptococcique.
Med. et Hyg. 1970, 908, 353 - 354.

33 LANGE K, GRAIG F., OBERMAN J. SLOBODY L, OGUR G., LOCASTO F.
Changes in serum complement during the course and treatement of glomerulo-nephritis.
Arc. Int. Med., 1951, 88, 433

34 LANGE K. et WENK E.
Complement component in the sera and urines of patients with sever proteinuria.
Am. J.M. Sc., 1954, 228, 448

35 LEPOW I.H. et PILLEMER L.
Studies on the mechanism of inactivation of human complement by plasmin and antigen-antibody agregates. Demonstration of two distinc reaction stages in complement fixation.
J. Immunol. 1955, 75, 63

36 LOCASTO F.
Changes in serum complement during the course and treatement of glomerulonephritis.
Arc. Int. Med. 1951, 88, 433

37 MASUGI M.
Uber die experimentelle glomerulonephritis durch das spezifische antinierenserum.
Beitr. Path. Anat. 1934, 92, 429 et 1933, 91, 82

38 MAYER M.M. et LEVINE L.
Kinetic studies on immune hemolysis. Methods.
J. Immunol. 1954, 72, 511 et 73, 426

39 MELTZER M., FRANKLIN E.C., ELIAS K., MAC CLUSKEY and COOPER N.
Cryoglobulinemia.a clinical and laboratary study.
Amer. J. Path. 1969, 56, 305 .

40 MERKLEN et BERTAUX
Immunologie générale et médicale. Ed. "Heures de France".

41 MILLEZ P.
Les glomerulopathies humaines sont elles d'origine immunologiques ?
Med. et Hyg. n° 816 mars 1968, 281 - 284.

42 MULLER-EBERHARD
Isolation and characterisation of two béta-I glycoproteins of human serum.
J. Exp. Med. 1960, 111, 201

43 NELSON R.A., JENSEN J.R., GIGLI J. and TAMURA N.
Methods for the separation purification and measurement of nine components of hemolytic complement in guinea pig serum.
Immunochemistry, 1966, 3, 111

44 OGAWA et SATO Y.
Ueber das verhalten des komplementgehaltes im lange der experimentellen glomerulonephritis
Tr. Soc. Path. Japan, 1938, 28, 212

45 PICKERING R. J., MICHAEL A. F., HERDMANN J. R., GOOD R. A., GEWURZ H.
The complement system in chronic glomerulonephritis. Three newly associated aberrations.
J. Pediat. U. S. A. 1971, 78, 1, 30 - 43.

46 PILLEMER L.
Recent advances in chemistry of complement.
Chem. Rev. 1943, 33, 1 - 26,

47 PILLEMER L., SEIFTER S., SAN CLEMENTE C. L., ECKER E. E.
Immunochemical studies on human serum. The preparation and physiochemical characterisation of C'1 of human complement.
J. Immunol. 1943, 47, 205

48 PILLEMER L., BLUM L., LEPOW O. H., ROSS I. A., TODD E. W., WARDLAW A. C.
The properdin system and immunity. Demonstration and isolation of a new serum protein, and its role in immune phenomene. Science, 1954, 120, 279

49 READER R.
Serum complement in acute nephritis.
Brit. J. Exper. Path. 1948, 29, 255

50 RICE C. E.
Relative effects of various agents on complement and antibody formation.
J. Immunol. 1954, 73, 375

51 ROULIER P.
Sur une réaction quantitative de fixation du complément titré à 50 % d'hémolyse.
Thèse de Pharmacie de Montpellier 1951.

52 ROYER P., LESTRADET H., SEYNAVE A.
Le taux de complément du sérum dans les néphropathies de l'enfant.
Sem. Hop. Paris 1956, 32, 259 - 262.

53 SCHICK B.
Die Nachkrankheiten des scharlach.
Jahrb. Kinderh 1907, 65, 132

54 SCHWAB L. and Coll.
Expérimental hypersensitivity in the rabbit.
J. Exper. Med. 1950, 91, 505

55 SEIFTER S., ECKER E. E.
Complement and isohemo-agglutinins in urinary proteins.
J. Clin. Invest. 1946, 25, 809

56 SOULIER J.P.
Complément et properdine.
Rev. Franc. Etudes clin. et biol. 1956, 1, 443-465.

57 STAVITSKY A.B., HACKEL D.B., HEYMANN W.
Reduction of serum complement following in vivo tissue antigen-antibody reactions.
Proc. Soc. exper. biol. Med. 1954, 85, 593

58 STEBLAY R.W.
Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant.
J. Exper. Med. 1962, 116, 253

59 UNANUE E., DIXON F.J.
Experimental glomerulonephritis. Participation of complement in nephrotoxic nephritis.
J. Exper. Med. 1964, 119, 965

60 VARGUES R.
Le dosage du complément.
Transfusion, 1967, 10, 277

61 VARGUES R., TAGNON A.
Dosage du complément des sérums humains avec l'auto-Analyzer Technicon.
Technicon Symposium Europeen, Nov. 1967

62 WADSWORTH A., MALTANER E., MALTANER F.
J. Immunol. 1931, 21, 313.

63 WEIGLE W.O., NAKAMURA N.M.
Perpetuation of autoinmune thyroiditis and production of secondary renal lesions following periodic injection of aqueous preparation of cultured thyroglobulin.
Clin. Exp. Immunol. 1969, 4, 645

64 WEIL W.H., BUCHHOLZ B.
Der komplementschwund im blute.
Klin. Wchnschr. 1932, 11, 2 019.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	3
CHAPITRE I – Le complément	5
– Introduction	"
I Nature et structure	"
II Propriétés physico-chimiques des composants	6
III Role du complément en immunologie	7
A – La fixation du complément	"
B – Action des agents physiques	9
a – Le temps	"
b – La température	"
C – Action des agents chimiques	"
a – Les protecteurs	10
b – Les inactivants	"
CHAPITRE II – Nature immunologique des glomérulonéphrites	11
I Les glomérulopathies expérimentales immunes	"
A – Néphropathies glomérulaires par anticorps anti membrane basale	"
a – Néphrite expérimentale de MASUGI	"
b – Les glomérulonéphrites de type STEBLAY	12
B – Néphropathies glomérulaires par injection d'hétéro-protéine	"
a – Maladies sériques aigues	"
b – Maladies sériques chroniques	"
c – Autres maladies expérimentales dues à des complexes immuns	13
II Les glomérulopathies immunes	"
A – Etude immunohistochimique de biopsies rénales apportant des arguments en faveur d'un mécanisme immunologique	"
a – Néphropathies par anticorps anti-membrane basale	"
b – Néphropathies dues à des complexes	"

Pages

B – Glomérulopathies pour lesquelles l'immunofluorescence donne un résultat positif mais sans aucun argument en faveur d'un processus immunitaire 14

C – Glomérulopathies à glomérules optiquement normaux 15

CHAPITRE III – Le complément dans les néphropathies 17

I Expérimentation chez l'animal "

II Pathologie rénale humaine "

CHAPITRE IV – Les transplantations rénales et leurs problèmes immunologiques 21

DEUXIEME PARTIE 25

TRAVAUX PERSONNELS "

CHAPITRE I – Matériel et méthodes 29

I Dosage du complément sérique total "

A – Principe "

B – Matériel 30

C – Préparation des réactifs 31

Tampon véronal de MAYER et LEVINE "

Suspension à 1 % d'hématies de mouton "

Sérum hémolytique anti hématies de mouton 32

Sensibilisation des hématies "

Sérum à doser "

D – Mode opératoire "

II Dosage du complément urinaire total 35

III Dosage de la fraction C'3 ou Béta-IC globuline par immunodiffusion 36

IV Automatisation du dosage du complément des sérums humains avec l'auto Analyzer TECHNICON 39

A – Principe 40

B – Matériel et réactifs "

C – Montage "

D – Mode opératoire 41

1 – première technique – courbe n° 1 "

2 – deuxième technique – courbe n° 2 42

CHAPITRE II – Dosage du complément en dehors des néphropathies 47

Pages

I Dosages effectués chez des donneurs de sang 47

II Dosages effectués chez des personnels naviguants de l'armée de l'air "

III Dosages effectués chez des malades du service des contagieux de l'hopital militaire Robert PICQUE 49

IV Comparaison des différentes méthodes de dosage 50

A - A l'aide de la technique n° 1 exprimant les résultats en unités 100 % d'hémolyse "

B - A l'aide de la technique n° 2 exprimant les résultats en unités 50 % d'hémolyse 52

- Conclusion 53

CHAPITRE III - Le complément dans les néphropathies 55

Introduction "

Observations : de 1 à 45 56 à 91

Conclusion 92

CHAPITRE IV - Le complément chez les transplantés rénaux 94

Introduction "

Observations : de 1 à 15 95 à 121

Conclusion 122

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE 124